UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 47

A.C.T.H., CORTISONE ET TROUBLES MENTAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 15 Décembre 1952

PAR

Jacques-Yves-Laurent ZWINGELSTEIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à Rennes (Ille-et-Vilaine), le 6 Octobre 1927.

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*
DELMAS-MARSALET, professeur } *Juges*
DUBARRY, agrégé..... } *Juges*
BERGOUIGNAN, agrégé..... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 47

A.C.T.H., CORTISONE ET TROUBLES MENTAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 15 Décembre 1952

PAR

Jacques-Yves-Laurent ZWINGELSTEIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à Rennes (Ille-et-Vilaine), le 6 Octobre 1927.

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*
DELMAS-MARSALET, professeur. } *Juges*
DUBARRY, agrégé..... } *Juges*
BERGOUIGNAN, agrégé..... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales),
BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / N...
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	R. GOLSE
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Hygiène appliquée	QUILICHINI
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

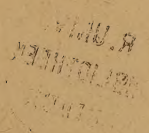
Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS



A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERGOUIGNAN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a toujours témoigné une bienveillante attention.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-J. DUBARRY

MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE GASTRO-ENTÉROLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Que nous remercions d'avoir bien voulu examiner ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELMAS-MARSALET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,

C'est avec regret que nous devons quitter votre service, car les moments que nous y avons passés resteront les meilleurs de notre vie estudiantine. Vous nous avez accueilli avec une extrême bienveillance et vous avez bien voulu nous aider au cours de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE 1914-1918

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A. C. T. H., CORTISONE ET TROUBLES MENTAUX

INTRODUCTION

Les troubles psychiques représentent aujourd'hui une complication assez bien connue des traitements par la cortisone et l'A. C. T. H. et de nombreuses observations ont été publiées; mais il nous a paru intéressant de rechercher la part exacte revenant aux médicaments incriminés dans la genèse de ces troubles, et c'est à propos d'un malade addisonnien hospitalisé dans le service du Professeur Aubertin, ayant présenté un état psychotique après un traitement à la cortisone, que nous avons essayé de savoir s'il fallait attribuer à la thérapeutique, à la maladie ou au terrain, le rôle de facteur déclenchant dans les états mentaux observés.

Nous avons alors parcouru la littérature et fait un choix d'observations d'origines très diverses qui constituera la première partie de ce travail.

Nous avons essayé, dans une deuxième partie, de faire une synthèse des troubles observés, synthèse délicate car il s'agit d'observations recueillies la plupart du temps dans les services de médecine générale, les malades n'ayant pas toujours été suivis par des psychiatres et, outre la séméiologie pas toujours très précise, il n'est pas fait état de données sur le comportement antérieur du malade et son hérédité psychiatrique. De plus, les divergences d'école, la terminologie différente ne permettent pas toujours d'inté-

grer sous un même vocable des choses semblables ou inversement : nous pensons, en particulier, à la schizophrénie qui, en France, englobe une catégorie de malades assez bien définie mais qui, à l'étranger — notamment aux Etats-Unis —, a pris une extension injustifiée; c'est, à notre avis, la cause principale des résultats contradictoires touchant au rôle des fonctions cortico-surrénaliennes chez les malades mentaux. Cela explique aussi pourquoi, dans les observations américaines, nous retrouvons souvent les termes de schizophrénie et de paranoïde que l'on rencontre si peu dans les observations françaises.

Malgré ces difficultés, nous avons cherché à dégager les traits fondamentaux communs à la plupart des troubles mentaux mentionnés dans les observations, et nous nous croyons en droit de conclure que l'A. C. T. H. et la cortisone, aux doses thérapeutiques où elles sont employées, peuvent déterminer par leur action propre des affections mentales, compte tenu de la constitution du malade et de la maladie qui la modifie.

Comment expliquer cette action sur le psychisme ? Il est difficile de le préciser; mais, en étudiant les effets psychiques de la cortisone et de l'A. C. T. H. — du moins ceux qui sont à peu près reconnus par tous les auteurs —, nous exposerons certaines des hypothèses qui ont été faites, sans prétendre éclaircir le problème que pose l'apparition de ces complications mentales.

Plus encore que les expérimentations sur l'animal, nous avons préféré les faits cliniques et appuyé sur eux chacune de nos constatations, chaque fois que cela semblait possible. On pourrait alors se demander si la cortisone (ou l'A. C. T. H.) n'est pas enfin « l'hormone du psychisme »; mais il faut renoncer à lui attribuer cette fonction. Pas plus que l'insuline ou la thyroxine, qui ont revendiqué à leur époque ce glorieux rôle, elle n'a droit à ce titre. Comme ces dernières, elle entre dans le concert endocrinien pour assurer l'équilibre psychique, biologique et soma-

tique de l'individu. D'ailleurs, son emploi n'a pas donné en thérapeutique psychiatrique, comme nous le verrons, les résultats que l'on espérait. Il est peut-être encore trop tôt pour savoir ce que l'on peut en attendre, mais même si cette attente doit être déçue, l'action de la cortisone et de l'A. C. T. H. dans la genèse de modifications psychiques a permis d'ouvrir un nouveau chapitre au livre de l'Endocrino-psychiatrie, si passionnant mais qui reste à écrire.

CHAPITRE PREMIER

LES FAITS

Dans ce chapitre, nous exposons les observations que nous avons recueillies. Elles sont assez nombreuses et leur lecture risque de décourager un lecteur, même patient, mais nous avons voulu apporter avant tout des faits, afin de savoir exactement quel genre d'affection mentale peut déterminer la cortisone (*). Si tout le monde, en effet, sait que la cortisone peut causer de telles complications, on a trop tendance à penser qu'il s'agit uniquement d'agitation psycho-motrice et que leur bénignité est de rigueur.

I. — LES OBSERVATIONS FRANÇAISES

Les observations que nous publions ne répondent pas à un choix précis; elles comprennent celles que nous avons pu recueillir dans le service du Professeur Aubertin et celles dont nous avons eu connaissance dans la littérature française; ces dernières sont d'ailleurs peu nombreuses et nous les avons publiées *in extenso,* dans leur partie proprement psychiatrique tout au moins, car en voulant les résumer, nous courions le risque de modifier le tableau

(*) Afin d'éviter de fatigantes répétitions, nous utiliserons uniquement le terme de cortisone pour désigner à la fois celle-ci et l'A. C. T. H. qui ont d'ailleurs des effets à peu près identiques. Quand il sera nécessaire, nous préciserons s'il s'agit d'A. C. T. H. seul ou d'une propriété qui lui serait propre.

clinique et de le déformer — chaque terme de la séméiologie psychiatrique ayant sa valeur —, et d'aller ainsi à l'encontre du but poursuivi.

Observation I (*)

M. Li..., quarante-trois ans, entre le 5 décembre 1951 dans le service du Professeur Aubertin. Il s'agit d'un sujet atteint de la maladie d'Addison, soignée depuis six ans, et qui revient pour la quinzième fois, pour examens biologiques et implantation d'un pellet de D. O. C. A. Il vient assez régulièrement, tous les cinq mois environ, se faire suivre à l'hôpital. On décide alors d'entreprendre un traitement à la cortisone.

Le 14 décembre 1951, le traitement est commencé avec 25 mg. de cortisone par jour. Le premier jour, dans les heures qui suivent la première piqûre, le malade ressent, dit-il, un violent mal de tête et sombre rapidement dans un état confusionnel avec hyperthermie à 38° et perdant tout contact avec la réalité. Il devient très agité et il faut le maintenir dans son lit avec une camisole, et cela pendant trois jours. En dehors de cette excitation gestuelle, il est très désorienté, logorrhéique, se croit dans un camp de prisonniers (il a été prisonnier de guerre pendant cinq ans) et se comporte comme un halluciné : il s'adresse à des camarades imaginaires, parle sans cesse de partir; à d'autres moments, il parle à sa femme, pensant habiter chez lui. Cet état se maintient ainsi environ pendant trois jours et s'atténue progressivement; la température revient à la normale; plus calme, il peut rester sans camisole au lit, mais il est encore agité, logorrhéique et présente encore quelques bouffées délirantes sur les thèmes précédents (camp de prisonniers, famille); il se plaint toujours de céphalées. Le traitement n'est pas interrompu (fond d'œil normal; P. L. : rien à signaler).

Le 3 janvier 1952, la dose de cortisone utilisée est alors portée à 50 mg. L'état psychique est inchangé, sans aggravation décelable. Il est toujours agité, surtout le soir, logor-

(*) Nous nous sommes étendu sur cette observation, car c'est elle qui nous a suggéré ce travail; enfin, il nous a été donné d'observer ce malade pendant de longs mois.

rhéique avec fuite des idées; il reste encore désorienté dans le temps et dans l'espace; ce comportement anormal tend à persister sans modifications. La cortisone est ramenée à 20 mg. par jour et on ajoute de la désoxycorticostérone (2 mg. par jour). On note quelques changements dans le sens d'une amélioration le 17 janvier 1952. On arrête la cortisone et le traitement antérieur à la D. O. C. A. est repris (5 mg. par jour). Le malade a reçu au total 1.040 mg. de cortisone en trente-quatre jours.

Le 20 janvier, nous examinons le malade. Il est alors très calme et répond parfaitement, quoique avec lenteur, aux questions posées. Le contact est facile, il s'exprime sans réticence et ne se fait pas prier pour raconter ce qui lui est arrivé, tout au moins ce qu'il en sait. Il n'extériorise aucune idée délirante ni aucun trouble des perceptions. On note seulement :

1° Une désorientation dans le temps (n'a aucune idée du jour et de la date où nous sommes); sait cependant quand il est entré et où il se trouve;

2° Une amnésie lacunaire incontestable portant sur la période : 14 décembre aux premiers jours de janvier; la mémoire est conservée pour les faits anciens et récents (nous dit exactement le jour où on a arrêté la cortisone);

3° Une bradypsychie très nette : lenteur à former des phrases, à les exprimer, à évoquer des souvenirs anciens. Ses possibilités intellectuelles paraissent limitées;

4° Un comportement un peu puéril, mélange d'euphorie et d'indifférence. Il rit souvent en parlant, sans raison précise, et trouve naturel de n'attacher aucun intérêt à ce qui l'entoure, journaux, camarades et même famille.

Revu huit jours plus tard, il nous reconnaît sans difficultés et paraît plus équilibré. Sa maladie d'Addison étant stabilisée, il se lève dans la salle; mais il a toujours un comportement bizarre avec instabilité psycho-motrice; il est agité et parle sans arrêt de partir. C'est ainsi qu'il réussit, trompant la surveillance du personnel, à quitter l'hôpital pendant quelques heures.

Le 24 mars 1952, il rentre dans sa famille; il était, dit-il, très bien, mais au cours d'un interrogatoire il nous confia qu'un jour il a vu, ou plus exactement entendu Dieu qui « lui a fortifié le don qu'il a reçu de sa mère ». Il ne voudra pas s'expliquer davantage, car les paroles qu'il a entendues sont absolument confidentielles, « c'est une affaire entre Lui et moi ». Il revient alors à l'hôpital, dans le service du Professeur DELMAS-MARSALET, le 8 mai 1952.

« Je suis rentré à l'hôpital, car M. DELMAS-MARSALET, qui est de mon pays, voulait me voir. » L'interrogatoire est facile, il répond correctement aux questions qu'on lui pose, mais répète souvent quand on l'interroge sur ce qu'il pense : « Vous le savez bien, vous le savez comme moi ». En insistant, il extériorise quelques idées délirantes, il les expose pêle-mêle au hasard des questions posées. En voici quelques-unes : on a mis de la poudre dans son lit pour faire baisser sa tension et il s'en est rendu compte dès le premier jour de son hospitalisation, car il a eu la peau des pieds brûlée, mais on a réussi à la colorer par la suite. Aussi sa tension est à plat : « Je suis à fond, j'ai un de tension ». Comment le savez-vous ? « Je l'ai vu écrit sur la porte, aussi dois-je partir salle 16 (où il était soigné auparavant) pour me faire soigner ». Il y a de la poudre dans la cuisine pour le faire mourir : « Je ne mange plus, j'ai de l'albumine et mes globules rouges s'en vont ». Il a encore des microbes dans la surrénale, bien que M. C... en ait gardé la plupart sur des lames de sang et qu'un externe de la salle 20 ait pu lui en enlever avec une seringue. Enfin, il est toujours prêt à partir, car il entend des voix qui l'appellent : c'est la police ou ce sont les Russes qui gardent l'hôpital et qui veulent l'amener chez eux.

Interrogé sur le don que Dieu lui aurait donné au cours d'une entrevue, quand il était chez lui, voilà ce qu'il déclare : « Il y a des gens qui, toutes les nuits, partaient dans le ciel sous l'influence d'une piqûre; j'ai la possibilité de les faire revenir sur terre, en écartant les mains, et (joignant le geste à la parole) n'entendez-vous pas, dit-il, les gens qui tombent par milliers dans la rue, sur les toits et qui pleurent, car ils sont restés jusqu'à deux mille ans dans le ciel et ils en ont assez ». Ainsi les rois qui sont à Paris, « ceux qui n'ont pas

de tombes sur terre », sont revenus grâce à lui... Il a aussi un pouvoir sur le feu et les avions et, plusieurs fois, on le trouvera dans la salle à genoux, les bras en l'air, empêchant le feu de tomber, soutenant les avions ou arrêtant les nuages...

Enfin, il nous affirme qu'un incendie a détruit le plafond de la salle 19 et que ce sont les Russes et la troupe qui sont venus l'éteindre; sa femme, d'autre part, est hospitalisée salle 7, car son meilleur copain, qui était caché dans un placard de l'hôpital, l'a blessée de soixante coups de couteau.

Ces idées délirantes, dont nous n'avons noté que les principales, sont pauvres, non systémafisées et ne peuvent être reliées dans un système délirant cohérent. Le thème essentiel reste un thème de persécution, mais il ne sait pas qui lui veut du mal, ni pourquoi, et ne s'en préoccupe d'ailleurs pas. Plus tard, il fixera son délire sur le personnel infirmier, la sœur et nous-même, mais sans jamais d'agressivité. Ses convictions délirantes sont fortement ancrées et, devant l'illogisme de ses affirmations, le malade ne sait que répondre : « Je n'en sais rien, je ne sais pas ». Aucun trouble, aucune manifestation d'angoisse, il vous dit cela sur un ton bonhomme, le sourire aux lèvres et, par la suite, il se fera fort bien à sa nouvelle situation de persécuté au milieu de ses persécuteurs, pendant un certain temps tout au moins.

Notons à ce moment un état général satisfaisant, sa maladie d'Addison étant stabilisée avec du Syncortil.

On ne note pas de changement notoire jusqu'au début de juin 1952. Il présente alors un subictère avec adynamie et amaigrissement important, qui laisse prévoir la pire des éventualités. Il refuse tout soin, car on veut l'empoisonner, et il accuse la sœur de vouloir le tuer, le personnel infirmier d'être là pour le brimer. On décide alors, devant ce mauvais état général, de reprendre la cortisone (20 mg.). Syncortil (10 mg.) - Laroscorbine - pénicilline. L'amélioration de l'état général est immédiate et son état somatique revient progressivement comme à son entrée dans le service. La cortisone est alors arrêtée le 20 juin, seul le Syncortil est continué. Les troubles psychiques se sont peu à peu atténués; il supporte sans difficultés les piqûres de Syncortil, ne refuse plus les soins de la sœur, mais son système délirant continue, les idées

anciennes subsistent moins vivaces, d'autres apparaissent : on envoie du gaz dans sa chambre, il entend sous le plancher les cadavres de ceux qui sont disparus.

Le 24 août, léger fléchissement de l'état général, et le délire de persécution se précise : on veut l'empoisonner et il refuse à nouveau de manger. On reprend la cortisone (50 mg. par jour). Nouvelle amélioration de l'état général; les idées de persécution régressent, sont moins marquées, cependant sans jamais disparaître, et le 18 septembre 1952, on arrête la cortisone. A ce moment, le malade se dit en pleine forme, il a d'ailleurs un bon état général, toujours prêt à partir (depuis cinq mois il annonce qu'il part le lendemain). Il est euphorique, toujours indifférent à ce qui l'entoure, en particulier à sa famille, ne cherche pas à s'occuper et « refera demain ce qu'il a fait aujourd'hui ». Il est toujours un peu confus, croit être arrivé à l'hôpital en février (entré seulement en mai), se livre à des soliloques très longs et parfois est assez agité dans sa chambre. Il est maintenant difficile de l'interroger, car il est excédé de notre curiosité sur ce qu'il pense, et répond : « Vous le savez comme moi »; il est encore toujours persuadé des tentatives d'empoisonnement qu'il a subies, de l'incendie de la salle 19 et du pouvoir que Dieu lui a confié. Aucune agressivité, seulement un peu d'irritation. L'évolution semble se faire vers la chronicité, avec peut-être légère désagrégation de la personnalité : la perte de l'auto-critique va s'accentuant, ses soliloques et ses périodes d'agitation font penser à un comportement d'halluciné (il nous dit d'ailleurs qu'il entend des voix). S'agit-il de véritables hallucinations et y a-t-il évolution vers un automatisme mental ? L'avenir seul le dira.

Nous avons pu revoir par la suite ce malade à plusieurs reprises : ses idées de persécution sont beaucoup plus précises et, par moment, il se montre agressif vis-à-vis du personnel, et surtout de la sœur qu'il accuse de vouloir l'empoisonner; il refuse tout soin, et en novembre il est alors transféré à l'isolement. Il est traité par quatre électro-chocs sans amélioration, et on décide l'internement.

Son état général, à cette période, est resté assez satisfaisant.

Antécédents. — Collatéraux : père noyé accidentellement; un frère décédé, un survivant bien portant; pas d'antécédents psychiatriques nets;

Personnels : il a été en classe, mais n'a pas son certificat d'études; sait lire, mais à peine écrire. Ses possibilités intellectuelles semblent assez restreintes et il semble qu'il s'agit d'un débile mental. De caractère gai et aimant s'amuser, dit-il, on est cependant frappé par le désintérêt qu'il marque tant pour son entourage que pour sa famille, associé à une euphorie un peu niaise, une certaine puérilité, qui ne feront jamais défaut.

Il est marié; femme bien portante, une fille en bonne santé. Pas d'éthylisme.

N'a jamais été malade avant 1945. A son retour d'Allemagne (où il est resté prisonnier pendant cinq ans), se plaignant d'asthénie et de troubles gastriques, on diagnostique une maladie d'Addison. Il est traité alors par des implants de D. O. C. A. et, de 1945 à 1951, il viendra se faire suivre à l'hôpital tous les cinq mois environ. Son traitement est assez bien supporté et nous ne noterons que les faits importants susceptibles de nous intéresser.

Dès le début de sa maladie, on note une aréflexie tendineuse qui sera retrouvée à chaque hospitalisation.

En 1946, à la suite d'un implant plus important que d'habitude (300 mg. au lieu de 100), il fait des accidents cardio-vasculaires (œdème, galop, gros foie) et nerveux (paralysies, coma, crises comitiales, parésie de la main droite, aphasie) sans séquelles importantes, en dehors d'un léger œdème malléolaire et dyspnée d'effort.

En janvier 1951, il présente des troubles hypoglycémiques à deux moments avec collapsus et accidents psychiques (délire, carphologie).

On évoque alors la possibilité d'une encéphalopathie addisonnienne (la glycémie avait toujours été variable, avec tendance hypoglycémique).

En décembre 1951, il commence alors un traitement à la cortisone (test de Thorn : chute des éosinophiles 50 p. 100; glycémie, 0,90 g.).

En conclusion, ce malade a présenté, au cours d'un traitement à la cortisone :

1° Un épisode confusionnel ayant régressé progressivement sans retour à l'état antérieur;

2° Un état délirant, non systématisé, polymorphe, pauvre et variable, persistant actuellement, qui semble évoluer pour son propre compte.

Dans ce dernier cas, s'agit-il d'une bouffée délirante, polymorphe survenant chez un débile mental, indépendante de l'épisode confusionnel initial dont elle est séparée de quelques mois ? Il semble que non, car cet intervalle n'est pas exempt de tout trouble, et l'état actuel semble devoir passer à la chronicité, sans tendance nette à la régression, bien que le recul ne soit pas suffisant pour conclure.

Il s'agit d'un tableau clinique évoluant sur plusieurs mois, et qui entre assez bien dans le cadre des troubles mentaux observés par Régis dans les états infectieux ou les intoxications, qu'elles soient endogènes ou exogènes, et qu'il a englobés dans le terme de confusion mentale. Il s'agirait ainsi d'une confusion mentale aiguë, agitée, ou confusion hallucinatoire aiguë qui se caractérise essentiellement par son agitation rappelant celle du maniaque, et son délire onirique. Une fois l'état aigu passé, il persiste dans la conscience du sujet certains faits dont il est absolument convaincu, certaines idées — idées post-oniriques — à partir desquelles il bâtit un système délirant, un délire post-onirique évoluant lentement vers la chronicité — confusion mentale chronique — avec dissociation de la personnalité, ou s'épuisant progressivement.

Si l'observation de ce malade semble se rapporter à ces faits qui font comprendre l'évolution actuelle de la maladie, encore faut-il discuter la possibilité d'une hypoglycémie avec complications psychiques, ou une encéphalopathie addisonnienne.

A notre avis, l'hypoglycémie doit être rejetée sur les arguments suivants :

La glycémie était normale (0,90 g.) au moment de l'emploi de la cortisone.

La cortisone est hyperglycémiante et est utilisée dans le traitement des hypoglycémies (il est vrai que la glyco-régulation de l'addisonnien est très instable).

Les troubles ont régressé sans mettre en œuvre la thérapeutique usuelle des accidents hypoglycémiques.

Enfin, les troubles psychiques de cet état s'accompagnent de manifestations convulsives (contractures, état de mal) et d'importantes modifications neuro-végétatives : pâleur, sueurs qui s'accentuent progressivement et ne peuvent disparaître que sous l'influence de sérum glucosé, injecté immédiatement.

Les accidents psychiques de la maladie d'Addison sont une forme rare de l'encéphalopathie addisonnienne. Ils peuvent revêtir toutes les formes, notamment la forme confusionnelle, et ils s'intègrent toujours dans un tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec manifestations nerveuses, cardio-vasculaires ou gastro-intestinales, l'évolution vers la mort étant la terminaison habituelle.

Les causes de cette encéphalopathie sont nombreuses, indissociables, mais il faut retenir en particulier :

1° La perturbation des métabolismes cérébraux;

2° Le retentissement de la baisse de la pression osmotique des liquides cellulaires responsable, d'une part, du collapsus vasculaire entraînant une anoxie périphérique, en particulier cérébrale; d'autre part, de l'hyperhydratation du milieu intra-cellulaire, facteur d'œdème cérébral;

3° L'incidence céphalique de certains éléments du syndrome biologique, non seulement l'hypoglycémie et l'hyperazotémie, mais surtout la baisse de la réserve alcaline.

Or, le tableau clinique que nous avons relaté était réduit aux symptômes d'un état confusionnel, ne comprenait pas

de manifestations neurologiques ou autres. L'évolution fut heureuse, et rien parmi les examens de laboratoire dont nous avons eu connaissance, ne permet de retrouver un des éléments du tableau biologique à la base des symptômes de l'encéphalopathie addisonnienne (*).

Observation II

Il s'agit de M^lle^ Mer..., âgée de trente-quatre ans, qui entre à l'hôpital le 12 mars 1951 pour traitement d'une polyarthrite chronique évolutive. La malade est traitée à l'A. C. T. H. à raison de 60 mg. par jour, à partir du 16 mai.

Le 31 mars, la malade est traitée à la cortisone : 100 mg. par jour. Une légère amélioration clinique est obtenue, mais le 16 avril apparaît un œdème blanc dépressible des membres inférieurs; elle signale aussi de l'énervement. Le 20 avril, la malade ne reçoit plus que 100 mg. de cortisone tous les deux jours. Une psychose à type mélancolique apparaît : la malade pleure sans arrêt et ne pense qu'à retourner chez elle.

Devant la persistance de la psychose et des œdèmes, on arrête le traitement le 24 avril 1951, et elle quitte le service le 25 avril 1951. Si les manifestations articulaires sont atténuées, l'œdème des membres inférieurs et la psychose auraient persisté longtemps après le départ de la malade de l'hôpital. Pour les antécédents, rien à signaler, si ce n'est une gastrectomie en 1939, puis en 1948, et une insuffisance hépatique.

Observation III

M^me^ Rou..., âgée de trente-quatre ans, est hospitalisée pour traitement d'une polyarthrite chronique évolutive par la cor-

---

(*) La cortisone est d'ailleurs considérée comme le traitement de choix de l'encéphalopathie addisonnienne.

Enfin, une autre observation de troubles mentaux, chez un addisonnien traité par la cortisone, a été signalée par Lichtwitz; il s'agissait d'un état pseudo-maniaque qui a régressé spontanément malgré la continuation du traitement.

A propos de notre observation, il nous paraît intéressant de signaler l'observation de Mattéi, d'un cas de délire de persécution survenu chez un malade implanté à la D. O. C. A., à évolution chronique, ayant nécessité l'internement (Sarradon : Incidents et accidents avec les implants de D. O. C. A. dans la maladie d'Addison; in *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1947, 23^e^ année, pp. 1849-1853).

tisone. Dès la quatrième piqûre (100 mg. par jour), elle note une certaine sensation d'euphorie et une tendance croissante à l'insomnie. Elle devient de plus en plus agitée, mais malgré la grande amélioration de son rhumatisme, le traitement (100 mg. tous les deux jours) doit être supprimé devant les signes d'hypertension et d'une excitation psychique importante, après quinze jours de traitement cortisonique.

Il s'agissait d'une malade anxieuse qui, huit mois avant son hospitalisation, avait eu, à la suite d'une chute de bicyclette, une fracture de la base du crâne avec hémorragie méningée, sans séquelles apparentes (*).

Observation IV (**)

(Due à l'obligeance du Professeur Delmas-Marsalet)

M. V..., âgé de quarante-deux ans, employé à la S. N. C. F., est entré à la clinique rhumatologique le 4 février 1952 pour une spondylarthrite ankylosante. Le 11 février, on commence un traitement alterné d'A. C. T. H. et de cortisone, un jour l'un, un jour l'autre. Il a reçu ainsi 400 mg. d'A. C. T. H. et 700 mg. de cortisone quand commencent les troubles psychiques.

Le 18 février, c'est-à-dire au huitième jour du traitement, le malade se signale par une extrême loquacité. Il fait part de sensations cénesthésiques variées et bizarres, mais avec le sourire. Les jours suivants, son état d'excitation va croissant. Il ne dort pas, écrit nuit et jour lettre sur lettre, dont il inonde tout le personnel (médical, infirmier et administratif) du service. Quand il n'écrit pas, il déambule sans arrêt d'une salle à l'autre, bavardant avec tout le monde, se mêlant de tout, donnant des conseils, prenant facilement la mouche lorsqu'on lui demande de s'occuper de ce qui le regarde. Si, par hasard, il reste sur son lit, il s'étend en slip et en gilet de corps sur ses couvertures et très souvent il ne fait pas d'autres frais d'habillement pour circuler dans la salle et les couloirs.

(*) Une autre observation concerne une femme traitée pour une polyarthrite, qui a présenté un délire mystique en cours de traitement.

(**) Observation publiée aussi dans la thèse de Lauras, où nous avons pris les renseignements qui nous manquaient sur son séjour à l'Hôpital Cochin.

Tous ces symptômes sont ceux d'une franche hypomanie. Toutefois, à certains moments, l'importance de la fuite des idées, les propos incohérents ont pu évoquer l'idée d'un délire paranoïde. Un extrait d'une des lettres de cette période exprime ce léger degré de confusion mentale passagère : « J'ai dit à la belle-mère ce que je pensais, vertu de mes ascendants grande père maternelle (sic). Très violent, il levait sa chaise sur ma grand'mère, père très brave homme, Delmas électrochocs, vous me faites rater mon rendez-vous et je suis calme, un beau-frère médecin, suggestion à la directrice, la féliciter, un oncle fait de la neurasthénie, j'ai testé le psychiatre. Un très brave garçon Minnesota quand j'ai décidé quelque chose, je me suis curé les dents avec un balai de cabinet, pas de modifications sexuelles, manière douce d'abord, manière forte après. J'ai engueulé le plâtrier qui fait le service qui me prenait pour un couillon, j'ai chanté, j'ai amusé les autres, j'ai dit au plâtrier impertinent, prétentieux, rendez-moi mon papier, je ne veux pas le refaire, un chef quand je ne suis pas d'accord avec le sous-chef. Signature amitié. Quand j'ai de l'amitié pour quelqu'un je peux en inquiéter d'autres, je répondrai du tac au tac..., etc. »

Le traitement est interrompu le 25 février. L'état subconfusionnel s'estompe et le malade sort le 29 en signant lui-même sa pancarte et en faisant un petit esclandre au bureau de la directrice. S'il se montre d'ailleurs agressif vis-à-vis de l'administration et des médecins qui l'avaient soigné antérieurement, il est par contre d'une totale euphorie quant à l'appréciation du traitement sur ses douleurs vertébrales et ne tarit pas de louanges pour les médecins qui l'ont soigné à Cochin. « Je vous fais part de ma conclusion sur mon séjour à Cochin. Je me félicite de vous avoir écouté. Cela m'a permis par ma volonté aidée du traitement physique, d'arriver à contrôler moi-même mon système nerveux que je crois assez fort. J'ai toujours été timide, scrupuleux, ma faiblesse morale me gardait contracté sur moi-même. Maintenant mon esprit est libre, ma force morale sûre, je suis capable d'agir quand je juge le moment opportun. M^me^ H... (la surveillante du service) avec son caractère aussi vif et son cœur aussi généreux que le mien, est l'exemple qui m'a permis

de me réaliser à quarante-deux ans. Il n'est jamais trop tard pour bien faire... » Et, par ailleurs, il écrit : « J'ai lu dans *Science et Vie* l'article sur les rhumatismes. Pour tout ce que je peux vérifier par moi-même je suis entièrement d'accord avec lui » et à propos d'un professeur de la Faculté « ayant fait une conférence contre la cortisone... à la première occasion je ne manquerai pas de lui manifester mon avis contraire ».

Il quitte l'hôpital et part aux environs de Paris où on le recherche sans succès. Son agitation va croissante et, sans raison apparente, il part avec sa femme en voyage dans l'Est et arrive finalement à Bordeaux quatre jours après avoir quitté l'hôpital Cochin. Vu au dispensaire, il est alors très agité, très violent, logorrhéique, revendicateur, et on porte le diagnostic d'un état d' « excitation maniaque chez un paranoïaque constitutionnel ». Le Professeur Coste, consulté, demande l'internement.

Le 14 mars, Vid... repart à Paris, voit successivement le Professeur Coste, puis le Professeur Delay qui confirme le diagnostic d'excitation maniaque après traitement par la cortisone, excitation qui décroît d'ailleurs progressivement : l'état dans lequel il se présente reste un état hypomaniaque, mais beaucoup plus modéré que lors de sa sortie de Cochin. Il est très à son aise, souriant, condescent à se laisser examiner avec une nuance d'ironie, raconte très volontiers ses exploits à Cochin et ne voit pas en quoi on pourrait lui reprocher de s'être montré joyeux et d'y avoir poussé la chansonnette : « C'est cette sacrée cortisone qui m'a mis dans cet état, j'avais tout le temps envie de rire et de parler, je ne pouvais pas m'en empêcher ».

Il retourne à Bordeaux, mais l'internement ne semble plus justifié et, le 20 mars 1952, soit trente-deux jours après le début des troubles, le Professeur Delmas-Marsalet ne retrouve plus aucun signe d'excitation psychique.

Le 25 mars, il écrit à Paris pour dire qu'il reprendra son service le 31, que depuis quelques jours il dort bien. La conclusion de sa lettre donne à penser que tout n'est pas encore terminé : « La cortisone m'a aidé, mais elle ne m'a pas eu, c'est moi qui la possède et dans mes fesses ».

L'intérêt de cette observation tient à l'histoire psychiatrique de ce malade qui se résume ainsi : enfant émotif et toujours affecté par les remarques de son entourage; il a présenté un premier état psychotique en 1943. Se trouvant dans une situation difficile du fait de la guerre (séparé de sa femme et de ses enfants), il se rend compte, en outre, de certaines irrégularités commises dans l'usine où il travaille et croit sa responsabilité très engagée. Il devient alors soucieux et ne se sent plus capable d'assurer ses fonctions. Cet état s'accentue si bien qu'il est hospitalisé en juillet 1943, à Bordeaux, dans le service de Psychiatrie de l'Hôpital Saint-André. Il fait un épisode mélancolique fruste traité par une série d'électro-absences et sort guéri après un mois d'hospitalisation (sa mère et son oncle auraient présenté des épisodes dépressifs). Il reprend son travail. Cependant, son comportement change peu à peu; il devient bizarre, peu commode, soupçonneux et « lunatique » disent ses camarades, et se conduit comme un paranoïaque. Des préoccupations hypochondriaques viennent se greffer, qui le rendent instable et revendicateur. Se plaignant de lombalgies, il est sans arrêt à la consultation de la S. N. C. F., subit plusieurs traitements pendant l'année 1946, sans résultats; les examens sont d'ailleurs négatifs. Il est alors envoyé à l'Hôpital Cochin où il sera hospitalisé.

Il s'agit donc d'un état cyclo-thymique avec instabilité psychique nette, et les troubles présentés pendant le traitement à la cortisone permettent de conclure à l'apparition d'un état maniaque post-cortisonique chez un sujet prédisposé, psychiquement fragile, qui a régressé spontanément après l'arrêt de la thérapeutique. Les renseignements que nous avons obtenus par la suite ne montrent pas de nouveau changement. Il reste susceptible, grognon, facilement instable et d'un rendement professionnel diminué, car il n'apporte aucune aménité dans les rapports qu'il entretient avec ses compagnons de travail.

Les examens avaient montré :

1° Aucune anomalie aux tests mentaux pratiqués en raison des antécédents;

2° Un E. E. G. pratiqué, mais après le début des troubles psychiques, avait montré des altérations diffuses du tracé;

3° Il n'y a pas eu de signes d'hypercorticisme, pas de modifications de poids notamment.

Observation V

(Publiée par M. le Professeur Coste.)

Il s'agit d'une femme de trente ans traitée par l'A. C. T. H. puis par la cortisone, pour une polyarthrite chronique évolutive, fébrile et cachectisante, évoluant depuis 1947; améliorée par l'A. C. T. H. au cours d'un test de Thorn; elle reçoit 100 mg. par jour d'A. C. T. H. à partir du 31 octobre 1950, qui agit rapidement sur cette polyarthrite sévère. Mais bientôt apparaissent des troubles psychiques graves dont l'évolution mérite de retenir l'attention. Déjà, au début du traitement, on avait noté très rapidement une euphorie un peu anormale par son intensité. A partir du 17 novembre, on diminue progressivement les doses d'A. C. T. H. et, cependant, la malade semble très expansive, tandis qu'on note un arrondissement du visage, une éruption acnéiforme sur la face et le cou, une hyperpilosité de la lèvre supérieure, des sueurs nocturnes et un appétit extrême.

Au cours de la nuit du 24 au 25 novembre, crise d'agitation intense avec cris; la malade veut se jeter par la fenêtre. Le lendemain, on arrête l'A. C. T. H. qui avait été administré la veille, à la dose de 70 mg.; la dose totale administrée en vingt-cinq jours ayant été de 2,280 g. L'agitation continue les deux nuits suivantes : pendant la journée, la malade devient turbulente, exhubérante, rit ou chante, fait des plaisanteries caustiques. Cet état d'hypomanie s'accompagne déjà d'un certain degré de confusion mentale. Son aggravation la fait placer dans un service d'isolement, le 27 novembre.

Le tableau se modifie peu à peu; le 1er décembre, domine un état confuso-onirique avec anxiété. La confusion mentale

est grave, la malade est désorientée dans le temps et dans l'espace; au cours d'interrogatoires prolongés, on peut à peine lui arracher le nom du lieu de sa naissance qu'elle répète aussitôt sans se soucier des questions posées. Aucun contact ne peut pratiquement être établi avec la malade. Elle n'obéit pas aux ordres, et l'évocation du nom de ses familiers n'éveille aucun écho. C'est en effet l'activité onirique qui domine le tableau : les hallucinations visuelles sont importantes : elle s'est exprimée à haute voix : « Dieu, la Vierge, les anges, Rhinaud (son lieu de naissance), le Monde... », d'autres fois on les devine au regard ou à sa mimique. Les hallucinations auditives semblent certaines : on voit la malade mettre la main à son oreille, pointer le doigt au plafond et dire : « C'est là, ils sont là », peut-être même existe-t-il des hallucinations olfactives, elle se plaint d'avoir été chloroformée.

Tous ces thèmes sont mobiles, sans enchaînement logique. Les digressions sont constantes. Ce caractère flou, incohérent du délire, le rapprocherait du délire paranoïde.

A noter encore des réponses à coté, l'opposition entre attitude et paroles; c'est ainsi que la malade se met à pleurer alors qu'elle se déclare toute puissante. D'autres éléments, la répétition des mots, certaines stéréotypies, les grimaces, les tremblements donneraient plutôt une note catatonique à ce délire. L'anxiété a remplacé la note joyeuse de l'hypomanie; son visage, le ton de sa voix expriment une angoisse sous-jacente qui éclate parfois en sanglots. Elle ne rit pas. Elle fait peu de jeux de mots et, malgré la mobilité de sa pensée, celle-ci reste pauvre.

De plus, la malade est très agitée, veut grimper à la fenêtre, se coucher par terre, ne dort pas, refuse de manger et de boire, urine au lit.

Ainsi, devant ce tableau, on peut conclure : bouffée délirante aiguë, très polymorphe, réalisée par un état confuso-onirique avec anxiété.

Le traitement va rester uniquement symptomatique jusqu'au 7 décembre, les troubles psychiques demeurant pratiquement identiques et de même intensité, malgré la mobilité extrême du tableau clinique.

Aucun trouble mental caractérisé n'est retrouvé dans les

antécédents personnels de la malade : elle était gaie, parfois triste, avec des crises de larmes faciles, mais ses familiers la considéraient comme normale. Elle travaille depuis quatre ans dans le même restaurant. Dans les antécédents collatéraux, il faut noter que sa mère, après plusieurs tentatives de suicide, s'est pendue à l'âge de cinquante-huit ans, en 1942. Son père, ses quatre sœurs et frères sont normaux.

Dès la suppression de l'A. C. T. H. (25 novembre 1950), la température s'élève, atteint 37°9 le 6 novembre et 39°4 le 5 novembre. L'état général s'altère, la pâleur est manifeste, la fonte musculaire impressionnante.

Les manifestations articulaires réapparaissent sur toutes les jointures antérieurement prises : les poignets, les genoux surtout se tuméfient, et la peau devient rosée à leur niveau; les articles sont chauds, douloureux, limités de façon importante dans leurs mouvements : 160° d'extension au niveau du genou; flexion à 150° au niveau des deux poignets.

Les signes d'hypercorticisme paraissent s'exagérer, l'acné s'étend jusqu'au bas du dos et sur la face antérieure du thorax atteignant l'abdomen. La malade est pâle, mais son visage reste arrondi, avec une ombre de moustache; l'appétit disparaît complètement. La tension artérielle, à 15 - 10 le 24 novembre, passe à 19 - 12 le 5 décembre.

Le test de Thorn montre une chute des éosinophiles, de 12 à 0, soit 100 p. 100, le 7 décembre, et l'hyperglycémie provoquée montre une élévation de la courbe avec une augmentation du triangle.

Ni albumine, ni sucre, ni acétone dans les urines. Urée sanguine normale.

Le 7 décembre, on décide de pratiquer une cortisonothérapie à doses massives : six heures après la première injection de 150 mg., la malade apparaît plus calme, ne gesticulant plus dans son lit. Elle s'intéresse à l'entrée du médecin et de l'infirmière dans sa chambre, réclame à boire. Elle refuse encore son déjeuner, mais commence à se calmer vers 15 heures et réclame à boire, ce qui ne lui était pas arrivé depuis huit jours. Elle s'aide de ses mains lorsqu'on lui fait boire du lait et fait des signes d'acquiescement à

quelques suggestions. Puis bientôt regarde ses doigts, crie : « Des rats, des rats » et se met à pleurer; ensuite, reste calme. La nuit suivante, elle dort bien pour la première fois depuis son isolement.

La cortisone est continuée à la dose de 300 mg. les deux jours suivants, puis 200 mg. par jour pendant trois jours, enfin 100 mg. par jour.

L'état psychique s'est modifié. Il existe encore des périodes d'agitation, spécialement le soir, où la malade chante, se couche par terre, mais dans l'ensemble elle est plus calme et dort mieux.

La confusion mentale est moins importante et un certain contact peut être établi par moment.

Elle obéit à certains ordres : allonger les jambes, se pincer le nez. Mais l'activité hallucinatoire dont on peut la sortir facilement n'est pas complètement réduite. D'autre part, l'anxiété a presque disparu, et on est frappé par des jeux importants de mimique; parfois, les paroles sont bien adaptées et même caustiques : ironie sur le caractère du garçon de salle, le travail des médecins; elle sait refuser une prise de sang, dire bonjour à l'infirmière et, souvent, elle urine dans son bassin.

Pendant quelques jours, ces états de conscience relative restent transitoires; l'humeur est également variable, et la malade passe de l'aspect hypomaniaque à une attitude calme.

A partir du 11 décembre, elle reste tranquille dans son lit, en général silencieuse, et les périodes d'excitation disparaissent. Les jours suivants, l'amélioration psychique devient tout à fait démonstrative; la confusion est très réduite, elle reconnaît parfaitement son entourage, répond aux questions, demande ce qui lui manque, réclame sa sortie, ne souille plus son lit. L'organisation de son activité laisse encore à désirer (elle se lève par exemple sans savoir très bien ce qu'elle pourrait faire). L'isolement cesse le 16 décembre. Le 18 décembre, l'état psychique est pratiquement normal.

Quant à l'effet de la cortisone sur la P. C. E., il a été très net. Les tuméfactions articulaires sont en voie de disparition, les douleurs cessent, la mobilité est pratiquement normale et la marche redevient possible.

La température revient à 37° dès le 10 décembre, tandis que le pouls reste accéléré jusqu'au 12. L'état général, si grave jusque là, est également favorablement influencé.

L'acné diminue d'abord progressivement, ne siégeant plus qu'à la partie supérieure du tronc et à la face, puis, entre le 11 et le 13 décembre, subit une recrudescence, tandis que quelques plaques d'hyperpigmentation apparaissent au-dessous des seins, surtout du côté droit, mais l'éruption acnéiforme disparaît presque complètement quelques jours après qu'on ait réduit la dose de cortisone quotidienne à 100 mg. La face, qui s'était un peu amincie, s'arrondit de nouveau, contrastant avec une maigreur encore impressionnante. La soif est intense. La tension artérielle est à 15 - 9 le 11 décembre, 17 - 12 le 19 décembre, 15 - 9 le 20 décembre.

Le test de THORN, le 11 décembre, ne donne pas de chute des éosinophiles : 12 éosinophiles avant et après injection d'A. C. T. H. Le même jour, l'hyperglycémie provoquée est normale.

Le 20 décembre, le test de THORN donne une chute de 100 p. 100 (éosinophiles avant et après l'injection d'A. C. T. H., respectivement 8 et 0).

La vitesse de sédimentation est : 0,5 - 2 - 20.

Cette observation est intéressante, car elle montre l'action sédative de la cortisone sur les troubles mentaux déclenchés par l'A. C. T. H., action peu fréquente et que nous ne retrouverons que deux fois dans les observations de CLARK et BAUER.

LAURAS, dans sa thèse, cite cette observation en la complétant :

« La malade sort du service le 1er janvier 1951, en excellent état psychique.

« Le 22 février, on se trouve amené à reprendre la cortisone en raison d'une nouvelle poussée de P. C. E. On administre 13 g. de cortisone jusqu'au 12 juillet 1951, c'est-à-dire 100 mg. par jour pendant quatre mois et demi. Il n'est pas observé d'autres troubles psychiques qu'une insomnie et quelques signes discrets d'excitation.

« En juillet 1951, la malade peut rentrer chez elle et y suivre une cure de sels d'or qu'elle interrompt malheureusement en janvier 1952, à cause d'une diarrhée. Les signes articulaires reparaissent et la malade entra pour la troisième fois à la clinique rhumatologique, en mars 1952.

« Elle reçoit de la cortisone par voie buccale, à raison de 100 mg. par jour; au bout d'un mois, le 22 avril, devant le résultat médiocre, on augmente la dose à 150 mg. par jour. Ce traitement est bien supporté.

« Le 6 mai, la cortisone n'est pas donnée parce qu'on fait subir à la malade une anesthésie générale pour déplâtrer les membres inférieurs précédemment immobilisés.

« Le lendemain matin, 7 mai, surviennent brutalement trois crises d'épilepsie généralisée entre lesquelles la malade ne reprend pas connaissance. On ne trouve pas de signes de rétention hydrique. La tension artérielle est restée normale, le fond d'œil n'est pas modifié. Malgré le traitement (gardénal sodique et sulfate de magnésie hypertonique intraveineux), deux autres crises se reproduisent le 8 mai.

« On décide alors de reprendre la cortisone *per os* aux mêmes doses que précédemment (150 mg). La journée du 9 mai est encore marquée de deux crises, mais depuis cette date, les crises ne se sont pas renouvelées malgré la continuation de la cortisone. L'E. E. G., pratiqué le 26 mai, quinze jours après la dernière crise, s'est montré tout à fait normal.

« Il manquerait, poursuit Lauras, une des caractéristiques majeures de cette observation si l'on passait sous silence les résultats de l'enquête en ce qui concerne les antécédents psychiques. Certes, il n'a rien été trouvé au point de vue personnel, à part les crises de larmes faciles; ses familiers la considéraient comme normale. Mais, fait très important, sa mère a fait plusieurs tentatives de suicide et, finalement, s'est pendue à l'âge de cinquante-huit ans, en 1942. »

Observation VI

(Publiée par J. Cathala, P. Auzépy et Yves Matet.)

Un cas de confusion mentale primitive chez un rhumatisant traité par l'A. C. T. H.

Le jeune Claude L..., quatorze ans, est entré dans le service le 17 septembre 1951, atteint de rhumatisme articulaire aigu.

Il s'agit d'un grand garçon normalement constitué, d'origine nord-africaine. Poids : 32 kilogrammes. Il a un développement pubertaire normal pour un garçon de son âge et de sa race. Il a toujours eu une bonne santé. Le virage de la cutiréaction, en 1947, n'a donné lieu à aucun incident pathologique.

On ne relève aucune maladie infectieuse grave. Il sait lire et écrire. Il a l'air intelligent. Il est doux, poli, facile. Rien n'attire l'attention sur un trouble de la conduite ou du caractère. Six frères et sœurs sont bien portants. Le milieu familial paraît très convenable, et pendant son long séjour à l'Hôpital, nous n'aurons aucune difficulté avec les parents qui seront toujours, avec leur fils, affectueux, attentifs, soucieux de l'avenir, et, avec les médecins, confiants et compréhensifs.

A noter cependant que le grand-père paternel de Claude a succombé au cours d'une crise de delirium tremens, et que sa mère a été internée un mois dans un hôpital psychiatrique, lors d'une psychose gravidique, il y a trois ans.

A l'entrée, l'enfant a une crise de rhumatisme articulaire aigu avec fièvre à 38°4, arthralgies diffuses et plus particulièrement arthrite du poignet gauche. Les bruits du cœur sont un peu assourdis, sans plus. L'enfant est pâle, fatigué : 3.580.000 globules rouges, 15.400 leucocytes avec 76 p. 100 de polynucléaires.

Le diagnostic de maladie de Bouillaud ne fait pas de doute. Pendant cinq jours, le malade prend chaque jour 5 g. de salicylate de soude. La fièvre tombe et les articulations se libèrent immédiatement.

Mais la localisation cardiaque paraît se préciser et, le 22 septembre 1951, on interrompt la médication salicylée et on la remplace par l'injection quotidienne de 100 mg. d'A. C.

T. H., l'enfant étant maintenu au régime déchloruré strict.

Ce traitement ne donne lieu à aucune remarque particulière pendant dix-neuf jours. Les bruits du cœur redeviennent normaux, il n'y a pas de fièvre, pas d'albumine.

Brusquement, le 11 octobre, se produit l'incident. L'enfant saisit un canif, heureusement assez émoussé, et se porte un violent coup dans la région épigastrique, à droite de la ligne médiane. Cette plaie, qui ne pénétrera pas au delà du plan musculaire, ne donna lieu à aucune suite locale. Mais, dès lors, et très rapidement, le malade tomba dans un état de profonde stupeur délirante, dont il sort à peine aujourd'hui (18 mars 1952).

Ce geste impulsif, brutal, dirigé contre soi, qui eût pu avoir de toutes autres conséquences immédiates, n'était nullement prévu. Nul prodrome n'avait été remarqué. Après coup, cependant, les infirmières ont signalé que, depuis quelques jours, il s'inquiétait de sa santé, posait des questions et s'emparait de son dossier médical qu'il feuilletait avec inquiétude. Je n'ai pas le sentiment que, devant lui, il y ait eu quelque imprudence de parole qui ait pu l'inquiéter sur sa santé ou sur son avenir.

Au moment de l'incident, l'enfant est en pleine confusion, prononçant des paroles incohérentes. Puis il tombe dans un état de stupeur catatonique avec opposition, négativisme qui va se prolonger pendant quatre mois, pour se transformer progressivement et revêtir la forme hypomaniaque que l'on observe actuellement.

Pendant cette longue période, l'enfant est immobile dans son lit, recroquevillé, nuque et jambes fléchies, le visage tragique, contracté, les yeux hagards, fixes, ou roulant égarés de droite et de gauche. Le malade ne prononce pas une parole, refuse d'ouvrir la bouche, de desserrer les dents, d'avaler quoi que ce soit. Son inquiétude paraît s'exacerber par toute tentative de soins ou d'alimentation. Il oppose le négativisme le plus complet à tous essais de modifier sa position, de plier ou d'étendre ses membres. Plus tard, il prendra une attitude d'hyper-extension de la nuque avec extension des bras en demi-pronation à gauche, qui évoquera l'idée d'une attitude en décérébration.

Peu à peu, il tombe dans un état de confusion et de stupeur, refusant toute alimentation, gâtant son lit, paraissant complètement inconscient, ne reconnaissant ni ses parents, ni les infirmières. Un certain air de frayeur et d'hostilité, quand on s'approche de lui pour l'examiner, exprime bien cependant la confusion, l'anxiété et le désordre de son esprit. Catatonie, perte de toute initiative, mutisme, opposition, sialorrhée.

Pendant toute cette période, l'enfant restera apyrétique, sauf un bref épisode fébrile de quarante-huit heures, traité par l'auréomycine, qui paraît avoir été un épisode grippal.

Dans l'ensemble, il ne présentera aucun désordre viscéral et, à part la sialorrhée, aucun signe de la série neuro-végétative ou sécrétoire. Il maigrira de 5 kilogrammes le premier mois, ce qui ne s'explique que trop par la difficulté de l'alimentation, puis il reprendra progressivement et rapidement. Entré à 32 kilogrammes, le 17 septembre 1951, il tombera à 27 kilogrammes, le 8 novembre 1951; il est aujourd'hui à 40 kilogrammes.

Les différents examens biologiques n'indiquent aucune perturbation métabolique significative. Au début de la maladie, azotémie : 0,43 g.; glycémie : 0,96 g.; réserve alcaline : 12 volumes; fond d'œil normal. Liquide céphalo-rachidien, cytologie : 1 élément; albumine : 0,20 g.; glycorachie : 0,70 g.; chlorures : 6,25 g.

L'état de l'enfant restera sans changement pendant deux mois environ. Vers le 15 décembre, on note une amélioration légère. On ne le gave plus, et il avale ce qu'on met dans sa bouche, mais ne prend rien spontanément, ni liquide, ni aliment. Le mutisme est toujours complet. Peut-être, est-il heureux qu'on s'occupe de lui et le caresse. Il se laisse faire, étonné, ou soudain apeuré, et se détourne brusquement. Cependant, il commence à reconnaître sa mère, s'intéresse un peu à elle, et dit quelques mots. La sialorrhée cesse.

Le 11 janvier, un électro-encéphalogramme est franchement anormal : rythme α sous-volté, presque plat par endroit, associé à un rythme β rapide. L'épreuve stroboscopique ne provoque aucune activation.

A partir de février, l'enfant paraît plus relié. Il regarde avec curiosité son voisin, tourne la tête à son nom, regarde

un autre enfant que l'on désigne par son nom. Il ne parle pas, mais on a le sentiment qu'il comprend et enregistre ce que l'on dit. Il est toujours catatonique, opposé, sans initiative motrice. Mais il a une mimique, fait des grimaces, a des tics. Dès lors, on a nettement le sentiment d'une transformation progressive.

On peut le mettre debout, mais il faut encore le pousser, le traîner pour le faire avancer. Il va bientôt parler, se lever, marcher, manifestant une agitation et une activité un peu désordonnées, même inquiétantes, fouillant dans les poches, allant jouer aux cartes, regardant bien inutilement avec curiosité un « Tarzan », après quoi il veut grimper partout.

Il sait où il est et où il habite. Il est content de savoir qu'il va mieux; il est affectueux, brusque et farouche. Il fait des calembours sur son nom : Lalouf... loufoque. Encore agité, instable, hypomaniaque au moment où nous vous le montrons, il semble bien qu'il soit en progrès constant.

Dans les antécédents, il faut souligner que la mère avait été internée pendant un mois pour des accidents délirants survenus après une grossesse.

A propos de cette observation, CATHALA estime qu'il s'agit d'un état de confusion mentale primitive, rejetant le diagnostic de schizophrénie et les méthodes thérapeutiques plus actives que suggère une telle éventualité. Il termine sa communication par ces mots : « Un tel diagnostic impliquait des chances raisonnables de guérison, et de guérison spontanée. Nous avions vu de tels malades guérir. Nous avons pensé qu'il était permis d'attendre, et nous avons attendu ».

Cette observation a été publiée plus complètement dans la thèse de LAURAS, et il nous est possible de décrire les suites de cette confusion mentale primitive.

« Claude est alors transféré dans le service du Professeur MICHAUX, où il nous a été possible de l'examiner. Nous sommes guidés vers sa cellule par ses cris, ses rires, ses sifflets et ses chants qui retentissent dans tout le service. Nous le trouvons complètement dénudé, chantant à tue-tête d'une

voix éraillée. Sa literie est bouleversée. En notre présence, il se montre très à son aise, plein de familiarité; il est jovial, volubile, affectant un respect ostentatoire que dément l'éclat ironique du regard. « Oui mon général, salut mon général, » pardon mon lieutenant (il affecte de regarder les galons sur » la manche). » Il exécute un magnifique salut militaire et, comme nous le regardons en silence, il enchaîne de lui-même : « Repos, rompez, garde à vous, fixe, portez armes, en joue, » feu, etc. ». Il accepte aussitôt de chanter la Marseillaise qui se termine en un chant beaucoup moins patriotique... Aussitôt après, il est Bayard, son interlocuteur est François Ier. Il se met à genoux avec des gestes de supplications théâtrales, se relève, fait une pirouette sur son lit, s'enveloppe de ses draps, joue au fantôme. La gesticulation est incessante. Les expressions changeantes de la physionomie expriment avec une exagération caricaturale les sentiments les plus divers de la joie à l'étonnement et à la soumission.

« La fuite des idées est certaine. Mais il est parfaitement syntone, il paraît écouter à peine ce qu'on lui dit et, pourtant, il saisit au passage un mot parmi les quelques phrases que nous échangeons avec une infirmière à son sujet, et il y répond de manière pertinente et ironique. Il nous fait remarquer tout à coup que nous risquons de perdre un bouton de notre veston prêt à se détacher. Puis il reprend son attitude de jeu, nous assigne un rôle : il est soldat imaginaire; nous jouons le rôle du général ou du pion. Il paraît infatigable. Il dort à peine. Le ton général de l'humeur reste optimiste, au moins pendant tout le temps de ce court examen. Il se laisse rhabiller sans trop de peine, suit l'infirmière en gambadant dans le couloir, chipe au passage un morceau de viande dans l'assiette d'un voisin, s'échappe en courant et se laisse ramener avec un sourire bon enfant dans sa cellule.

« L'isolement a été rendu nécessaire, en effet, par le caractère incessant et spectaculaire de son agitation : il n'arrêtait pas de grimper sur les lits, de sauter de l'un à l'autre, il s'élançait au cou de ses voisins déclarant en riant aux éclats qu'il allait les étrangler, sifflait, chantait, se dénudait, faisait scandale par ses grossièretés, ses propos obscènes, son exhibitionnisme et ses masturbations.

« Tous ces signes sont ceux d'une manie franche, sans discordances ni stéréotypies, sans idées délirantes. Ils n'ont été aucunement modifiés par un essai de radiothérapie hypophysaire. L'insuline à doses croissantes a provoqué un état confusionnel passager après les deux premiers comas, sans calmer pour autant l'excitation. »

Confusion mentale, schizophrénie, accès maniaque, telles sont donc les phases évolutives de cette psychose. Cette observation constitue un bel exemple du polymorphisme de la séméiologie et la difficulté que l'on rencontre à vouloir classer de tels faits en nosologie psychiatrique.

Cathala, pour expliquer ces faits, pense que « l'A. C. T. H. est susceptible de provoquer des modifications de la circulation cérébrale, une sorte *d'encéphalite hémo-dynamique* qui se traduit par de gros troubles de la conscience et de la conduite. C'est le type même de la maladie somato-psychique ».

Nous chercherons à expliciter cette hypothèse dans les pages à venir.

Observation VII

(Publiée par Mach et Barrelet [*].)

M^me^ S. T..., née en 1911, entre à l'Hôpital des Cadolles, le 1^er^ avril 1950.

Antécédents héréditaires : père âgé de soixante-dix ans, en bonne santé.

Mère décédée jeune, de phtisie pulmonaire.

Pas d'affection mentale dans la famille.

Mariée, fils et fille en bonne santé.

Antécédents personnels : enfance sans maladie grave. Albuminurie transitoire à onze ans. Mariée à vingt ans.

Première grossesse avec césarienne à huit mois, par suite d'albuminurie. Deux ans plus tard, interruption artificielle d'une deuxième grossesse, en raison de l'albuminurie précédente.

(*) Nous publions *in extenso* cette longue observation, car elle montre l'action réelle mais transitoire de la cortisone sur la polyarthrite et le déroulement progressif des modifications mentales au cours du traitement.

A l'âge de vingt-trois ans, première atteinte de rhumatisme articulaire localisé à l'épaule droite et aux pieds. Elle a de la peine à marcher jusqu'à l'année suivante, où une nouvelle grossesse provoque la disparition des douleurs articulaires. L'accouchement se termine par une césarienne pour cause de travail ralenti.

Six semaines après le deuxième accouchement, à l'âge de vingt-quatre ans, crise aiguë de polyarthrite fébrile. Une cure salicylée procure une rapide sédation de la fièvre et de la douleur. La marche redevient possible, mais il subsiste pendant un an des douleurs tenaces dans le gros orteil du pied droit. Une thérapeutique par pointes de feu reste sans résultat. A cette époque, il apparaît une certaine gêne, sans douleur marquée, des petites articulations. La malade subit alors sa première cure de sels d'or qui entraîne au début de l'albuminurie. La thérapeutique est bien tolérée par la suite et amène une sédation des douleurs. L'année suivante, atteinte douloureuse des genoux. Une nouvelle cure de sels d'or, venin d'abeilles et diathermie permet de récupérer une démarche normale.

A vingt-sept ans, cure de bains de boue à Acqui, et traitement sulfureux. Chaque année, des poussées douloureuses réapparaissent aux diverses articulations. A vingt-neuf ans, cure d'enveloppement de paraffine. Thérapeutique par préparations soufrées et iodées, après échec d'une cure de sels d'or. Le coude gauche s'ankylose progressivement, tandis que la marche demeure possible. A trente ans, amygdalectomie sans succès appréciable.

En 1932 (trente et un ans), à la suite de surmenage, les chevilles enflent et deviennent douloureuses. Les coudes enflent également, et l'amplitude de leurs mouvements diminue progressivement, et surtout à gauche.

Lassée de la médecine officielle, la patiente décide de se faire traiter par la chiropratique.

Après cinq semaines de ce traitement, elle ne peut plus quitter son lit. Depuis cette date, d'ailleurs, sauf pour une courte période où elle a marché à l'aide d'un tricycle, elle restera incapable de marcher. La thérapeutique chiropratique a coïncidé avec l'apparition d'une poussée rhumatismale

aiguë généralisée à toutes les articulations, ainsi que celle de la mâchoire. Etat fébrile. Toutes les articulations sont enflées, douloureuses, à tel point que la malade doit vivre un an au lit, protégée du poids des draps par des grands arceaux. Elle reste deux mois environ dans cet état, intransportable. Une légère amélioration permet son transfert à l'Hôpital de l'Isle à Berne, où le Professeur Frey la traite par le repos et de nombreuses extractions dentaires. Il supprime tout traitement médicamenteux. Après deux mois et demi, l'état général est très nettement amélioré. Les douleurs disparaissent dans leur presque totalité, et la fièvre tombe. La patiente rentre chez elle, mais elle est incapable de marcher sans aide, toujours confinée au lit. L'essai d'un traitement homéopathe reste sans résultat.

En 1945, blocage de toutes les articulations et douleurs dans les genoux. Suit un traitement homéopathique pendant deux ans. Puis, au commencement des années 1948 et 1949, sels d'or et massages suivis à Baden, en 1949.

Affection actuelle.

Depuis huit ans, M^me^ S. T... vit dans son lit, à peu près totalement paralysée par la polyarthrite déformante, ne pouvant ni manger elle-même, ni marcher, fait des mots croisés, lit, aide ses enfants dans leurs études. En février 1950, on commence un traitement par la cortisone Ciba.

Le 26 février 1950, elle reçoit 100 mg. en injections; le lendemain, deux fois 100 mg.; le 28, deux fois 50 mg., et les 1^er^, 2 et 3 mars, deux fois 25 mg.; les 4 et 5 mars, 25 mg. En huit jours, la dose de 600 mg. a été injectée. La vitesse de sédimentation mesure 29 mm. Tension artérielle : 17 - 5. Hb. : 75 p. 100. Glycémie : 0,60 g.

Cette première cure a eu surtout un effet subjectif; objectivement, le changement est net sans être sensationnel, les douleurs ont disparu, la mobilisation passive des articulations ankylosées est devenue possible, les mouvements actifs ont acquis une plus grande amplitude. La malade a pu prendre elle-même son thermomètre, verser du café dans sa tasse. L'enflure péri-articulaire a diminué, le sentiment de bien-être et de soulagement est très manifeste. La malade se dit déjà capable de reprendre son travail, de marcher, elle fait des projets.

Une deuxième cure de 600 mg. de cortisone est administrée du 10 au 15 mars, 75 et 25 mg. les derniers jours. L'amélioration fonctionnelle continue à se produire, avec toujours une euphorie manifeste. M^me^ S. T... a le sentiment d'avoir retrouvé ses forces, et elle n'a pas encore récupéré l'usage complet de ses membres. Aucun autre médicament n'a jamais donné une pareille sensation de bien-être.

Le 16 mars, le traitement à la cortisone est poursuivi. Pendant trois jours, la malade reçoit 100 mg. par jour; puis, du 19 au 26 mars, 75 mg.; au total, 900 mg. en onze jours. Pendant cette période, tous les changements observés se sont accentués : les tuméfactions articulaires ont disparu, la mobilisation des articulations enraidies depuis des années est devenue indolore, les vergetures abdominales se sont accentuées; la marche au bras d'une aide est devenue possible. La malade a pu s'alimenter elle-même, elle a pu embrasser ses enfants, les prendre sur ses genoux.

L'euphorie a fait place à une exaltation psychomotrice toujours plus grande avec des sentiments autoritaires et agressifs. On note une logorrhée « de mots croisés ». Elle devient très exigeante, veut qu'on la lève, s'en prend à son entourage; rien n'est fait selon son désir, ni exécuté assez rapidement. Elle n'accepte aucune réplique ni aucune contrariété. Elle fait venir le contremaître de son mari et, pendant sept heures *(sic)*, lui explique la manière dont il doit faire son travail, sans qu'il puisse placer un mot dans la conversation.

Cette logorrhée et les tendances agressives font interrompre le traitement le 26 mars. La malade manifeste des accès de colère et d'agitation qui s'accentuent les jours suivants. Le 28 mars, apparaissent les premiers signes de déraison. Elle s'arrête subitement de parler au milieu de la conversation, ses récits n'ont plus de suite ni de sens, elle ne cesse d'exprimer des mots de consonnance semblable, elle énumère des séries de syllables, elle a de fausses reconnaissances. Elle perd complètement le sommeil et l'appétit. La peau est moite, le pouls, qui avait oscillé de 70 à 80 par minute, s'accélère. Le luminal en injection, à la dose de 0,40 g., ne parvient pas à ralentir l'agitation psychomotrice, ni à provoquer le sommeil. Le 1^er^ avril, la malade est alors hospitalisée.

Status d'entrée. — Il s'agit d'une personne de trente-neuf ans, en état de nutrition moyenne, très agitée dans la mesure où le lui permet une polyarthrite déformante généralisée. Les avant-bras sont en flexion, ils peuvent à peine être portés à la bouche. Les jambes sont à demi-fléchies, la mobilisation des articulations provoque la réaction de la malade. La peau est humide et luisante, la face un peu bouffie, pas d'œdème à godet, vergetures sur l'abdomen. Les lèvres et le visage sont cyanosés. Il n'y a pas de dyspnée. Le pouls bat à 130 pulsations/minute; la température axillaire mesure 37°. La tension artérielle est à 15 - 5, 9 - 5. Il n'y a pas de goitre, pas de ganglions pathologiques. La dentition est traitée, de nombreuses dents sont absentes, la langue est saburrale et sèche.

Le rythme cardiaque est régulier. Les bruits du cœur sont un peu assourdis. Pas de bruits adventifs. Dans les poumons, la respiration est physiologique. La palpation de l'abdomen ne révèle rien d'anormal. Pas de tuméfaction de la rate ou du foie. Les règles sont présentes, elles durent quatre jours, comme d'habitude. Il existe de la rétention dans la vessie qui doit être sondée. On place ensuite une sonde à demeure pour éviter l'incontinence, tandis que la constipation est tenace et exige des lavements.

Le système nerveux ne révèle rien de particulier. La motilité est fortement réduite par suite de la déformation et de la raideur articulaire. La sensibilité paraît conservée partout. Les réflexes abdominaux et cornéens sont présents. Les réflexes plantaires sont en flexion. Les réflexes ostéo-tendineux sont tous présents, vifs, symétriques.

Au niveau des nerfs craniens, on ne constate pas de troubles de la déglutition, de la phonation. La mimique est très animée, mobile, les mouvements oculaires sont libres, les pupilles égales réagissent à la lumière et à l'accommodation.

L'urine ne renferme pas d'éléments pathologiques. La malade est désorientée.

Le Docteur Riggenbach, appelé en consultation, a fait les constatations suivantes :

« Je trouve la maladie au lit, dans un état physique assez alarmant, maigre, pâle, les lèvres desséchées, les yeux hagards. Elle est complètement désorientée, confuse, et présente, au

point de vue psychiatrique, le tableau classique d'un état aigu tel que nous l'observons dans les cas graves de catatonie, mais à forme aiguë. »

Malgré son état physique déplorable, la malade ne cesse de parler et la logorrhée est caractérisée par une incohérence frappante et une tendance stéréotypée à prononcer des mots et des bouts de phrases, liées entre elles d'après des associations consonnantes les plus superficielles. Je lui demande son nom : « Non, non, non ». Votre nom de jeune fille ? « Pi, pi, pi, c'est la pisse au lit, je ne vous connais pas, pas pas, pas — papa pour ça, ça, ça ». Notre entretien se résume donc de cette façon : chaque mot que je prononce provoque chez la malade une suite d'échos purement verbaux et des essais à rimer sans cesse. Je ne constate pas de grimaces ou de clowneries chez cette catatonique, mis à part l'écholalie, quelques mouvements échopraxiques. Si, au moment de l'examen, j'avais ignoré ses antécédents, ou si je l'avais trouvée sans rien connaître d'elle dans une division de malades agitées d'une maison de santé, je n'aurais pas pu distinguer son état soit d'un cas réel de catatonie maniforme aiguë, soit d'une urémie des plus graves. « Ce qui m'impressionne, c'est l'état physique que je rapproche des cas de catatonie aiguë qui présentent des dangers vitaux si on n'arrive pas à les sauver par le sondage artificiel. »

Nous avons provoqué le sommeil par quelques ampoules de somnifère et hydraté la malade par des injections rectales et des boissons. Malgré les ingestions de 1.500 cm^3, la diurèse n'a pas dépassé 500 à 600 cm^3 par vingt-quatre heures les quinze jours suivants. La température a oscillé entre 37°8 et 38°2, le pouls entre 100 et 120. La malade a été alimentée avec beaucoup de patience. Elle a conservé une grande agitation verbale, de même caractère qu'à l'entrée, pendant une quinzaine de jours. Ensuite moins agitée, elle paraissait mieux orientée par moments, les rapports affectifs sont devenus meilleurs. Les premiers mots d'une conversation paraissaient adaptés à la situation, puis ils déclenchaient les mêmes tendances à la répétition de syllabes et de consonnes.

Les accès de logorrhée n'étaient déclenchés que par les contacts avec autrui; la malade n'avait plus de longs et perpétuels soliloques.

La tension artérielle est rapidement redevenue normale; le 4 avril, elle atteint 11,5 - 8, qui est sa tension artérielle habituelle.

La sédimentation globulaire, de 13 mm., est montée à 40 mm. le 13 avril.

La formule sanguine est la suivante :

Le 3 avril 1950 :

Hémoglobine	104 p. 100
Globules rouges	5.120.000
Globules blancs	11.900
Polynucléaires neutrophiles	94 p. 100
— éosinophiles	0 —
— basophiles	0 —
Lymphocytes	6 —
Monocytes	0 —

Le 13 avril 1950 :

Hémoglobine	104 p. 100
Globules rouges	5.160.000
Globules blancs	7.500
Polynucléaires neutrophiles	73 p. 100
— éosinophiles	8 —
— basophiles	1 —
Lymphocytes	15 —
Monocytes	3 —

Le 6 mai 1950 :

Hémoglobine	78 p. 100
Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	3.200
Polynucléaires neutrophiles	60 p. 100
— éosinophiles	2 —
— basophiles	1 —
Lymphocytes	35 —
Monocytes	2 —

Urée sanguine : 0,30 g. p. 100.
Bilirubine : 4 mg. p. 1.000.

Réaction d'Hymans van den Bergh directe et indirecte : négative.

Réserve alcaline : 57,1 CO_2 vol. p. 1.000.

Réactions Meinicke et Wassermann : négatives.

Réaction de Takata-Ara : négative.

La glycémie, mesurée à jeun et dans la journée, a oscillé entre 80 et 130 cg. par litre.

Une ponction lombaire (6 avril 1950) a révélé un liquide clair, eau de roche, avec une tension de 15 cm.; 9 cm. après soustraction de 12 cm^3.

Réactions de Pandy, Nonne, Vernes : lues négatives.

Albumine : 0,21 g.; glucose : 0,98 g.

Chlorures : 7,14 g. p. 100; cellules : 1/3 par mm^3.

La température et le rythme cardiaque se sont progressivement abaissés à partir du 13 avril. Subfébrile jusqu'au 22 avril, la malade est devenue afébrile, la température oscille au voisinage de 36°1. Le pouls a repris son rythme entre 70 et 80. Vers le 24 avril, l'agitation a complètement disparu, le regard est à nouveau présent, le contact affectif est meilleur; la malade parle très peu, elle répond parfois par monosyllabes. En l'espace d'une semaine, elle retrouve bientôt un comportement absolument normal, elle est orientée, lucide, le sommeil est redevenu normal.

Le 7 mai, le Docteur Riggenbach, qui la revoit pour la seconde fois, ne constate plus aucun signe pathologique, la malade est lucide, consciente et tout à fait adaptée à la situation. Elle réclame avec insistance une nouvelle cure de cortisone, ce médicament étant, dit-elle, le seul qui lui ait vraiment donné des forces. Le traitement ne pouvant être entrepris, la malade quitte l'hôpital, l'état articulaire étant semblable à celui qu'elle avait avant d'entreprendre le traitement à la cortisone.

En résumé, chez une malade de trente-neuf ans, sans antécédents psychiatriques, atteinte de polyarthrite chronique, est survenu au cours d'un traitement par la cortisone, un état mental grave caractérisé par une catatonie maniforme, aiguë, avec fièvre, tachycardie et désorientation. Les troubles ont évolué pendant cinq semaines, persistant

vingt-huit jours après l'arrêt du traitement. Ils n'ont laissé aucune séquelle neuro-psychiatrique.

Observation VIII

(Publiée par M. le Professeur Justin-Besançon.)

Il s'agit d'un nain de dix-neuf ans, atteint de myxœdème hypophysaire, hypophysectomisé un an auparavant pour adénome chromophobe. Entré dans le service pour une insuffisance surrénale aiguë à forme comateuse, il reçoit, une fois sorti du coma, un traitement comprenant chaque jour 20 mg. de D. O. C. A., 50 mg. de cortisone, 4 mg. de thyroxine (cette dernière en raison de l'hypothyroïdie associée). Ce traitement provoque une amélioration rapide et, trois jours après son entrée, le malade peut se lever. Mais, au troisième jour du traitement par la cortisone, apparaît un état psychique particulier, fait d'hostilité et d'obnubilation. On croit d'abord à un retour de l'hypoglycémie, mais la glycémie est à 1,05 g. Bientôt apparaissent des manifestations typiquement maniaques : exhibition des organes génitaux, ou pudeur excessive, agitation nocturne, rires, chants, mictions dans le lit; le regard est vif, narquois et malicieux; l'enfant, tantôt hostile, est, à d'autres moments, d'une affectivité excessive, alternant avec des périodes de mutisme. On note une écholalie typique, les mots étant répétés avec leur stricte intonation, sans provoquer d'autre réponse.

La cortisone est arrêtée au bout de treize jours, cependant que sont poursuivies la thyroxine et la D. O. C. A. Au douzième jour, les troubles s'améliorent et, le vingt-septième, le psychisme est normal, soit treize jours après la cortisone.

En résumé, chez ce malade, est apparu, au cours d'un traitement à la cortisone, un accès maniaque régressant rapidement après l'arrêt de la thérapeutique. Il faut retenir de cette observation, comme le soulignent les auteurs, le rôle favorisant d'une prédisposition mentale : il s'agit d'un nain endocrinien, et la maturation de son système nerveux n'est peut-être pas achevée. D'autre part, chez cet hypophysectomisé, il existe une fragilité du diencéphale.

D'ailleurs, cette influence prédisposante d'un terrain neuro-psychiatrique se retrouve dans les encéphalopathies post-thérapeutiques et plus généralement, d'après THIÉBAUT et TAPTAS, dans toutes les encéphalopathies réactionnelles.

Dans sa thèse : « Contribution à l'étude des accidents psychiatriques graves de la corticothérapie surrénale », qui est le premier travail d'ensemble sur ce sujet, LAURAS rapporte sept observations inédites dont nous publions les résumés :

Chez une femme de vingt-neuf ans, dont le père a été interné autrefois, un traitement par cortisone, à la dose de 180 mg. en seize jours, entrepris pour une lombo-sciatique, a fait apparaître des troubles psychiques caractérisés par un état confuso-onirique, avec agitation et signes de la série catatonique. La guérison a été rapidement obtenue avec trois électro-chocs.

Chez une femme de trente-sept ans, qui avait fait antérieurement un épisode délirant transitoire à thème de persécution et avec tentative de suicide, un traitement par A. C. T. H. (150 mg. en quinze jours) entrepris pour une péricardite aiguë rhumatismale, fait apparaître, à la fin de la cure, une bouffée délirante aiguë, polymorphe, avec état confuso-onirique, et syndrome ébauché d'automatisme mental, délire d'influence et de persécution mal systématisé.

Guérison spontanée, progressive en deux mois.

Chez une femme de quarante-neuf ans ayant fait un état dépressif sérieux trois ans auparavant, un traitement à dose décroissante (2.675 mg. en trente jours) entrepris pour une polyarthrite aiguë avec état général sévère, est bien supporté pendant toute la durée des injections. Mais, deux jours après la fin du traitement, se constitue un syndrome psychique complexe qui évolue en plusieurs phases : confusion mentale profonde d'abord, puis état mixte avec des alternatives d'excitation hypomaniaque et anxieuse, enfin dépression franchement mélancolique, mais encore accompagnée d'une note confusionnelle persistante. Guérison rapide après électro-chocs.

Une malade âgée de soixante-sept ans, qui avait été internée à l'âge de trente-quatre ans pour un état maniaque, présente, après un traitement cortisonique pour une P. C. E., une psychose confuso-stuporeuse des plus graves, mettant ses jours en danger et continuant à s'aggraver plus de cinq semaines après la dernière injection de cortisone. Dans ces conditions, un traitement intensif qui groupe 3 g. d'A. C. T. H. en quarante-sept jours, et 6 g. de cortisone en trente-huit jours, amena un renversement inespéré de la situation.

Ce traitement étant ensuite poursuivi à faibles doses, on assiste à une rechute de l'état dépressif qui guérit spectaculairement avec un électro-choc. Enfin, la suppression complète et brusque de l'A. C. T. H., à la suite d'un abcès aux points d'injection, coïncide avec une nouvelle reprise des troubles psychiques, également sensible à l'électro-choc.

Chez une malade de vingt ans traitée pour une P. C. E., l'A. C. T. H. fait apparaître, à partir du cinquième jour, des troubles psychiques qui ne se sont identifiés comme tels qu'après une tentative de suicide par défenestration survenue au quinzième jour du traitement. Elle fait ensuite un état de confusion aiguë avec un mélange de phénomènes de dépression et d'excitation maniaque. L'évolution est spontanément favorable dans un délai de quarante jours.

Un malade de dix-neuf ans, traité par l'A. C. T. H. et cortisone, pour un lupus érythémateux disséminé, présente, après une période d'agitation, un état de stupeur confuso-anxieux. Malgré la reprise du traitement, il reste confuso-anxieux et catatonique, sans être amélioré par une série d'électro-chocs.

Déjà soigné en 1947, à Henri Rousselle, pour un délire de persécution, il est interné avec le diagnostic de schizophrénie, sa psychose durant depuis quatre mois.

Chez un homme de soixante-six ans, sans antécédent psychopathique caractérisé connu, un traitement d'A. C. T. H. entrepris dans la convalescence d'une arthroplastie de la bouche, fait apparaître dès le deuxième jour un état de stupeur mélancolique associé à un léger degré de confusion. Celle-ci

ne dure pas, mais la dépression mélancolique persiste quatre mois; elle n'est nullement influencée par une tentative de traitement cortisonique. Elle guérit brillamment avec quatre électro-chocs.

II. — LES OBSERVATIONS ÉTRANGÈRES

Les observations que nous avons recueillies dans la littérature étrangère sont essentiellement des publications américaines. Cela tient à ce que, les premiers, les Américains ont pu utiliser la cortisone dès 1947 sur un grand nombre de malades, et pour des affections très variées. Nous avons retenu deux publications particulièrement intéressantes parce que les malades étudiés l'ont été spécialement sous l'angle psychiatrique, leurs auteurs cherchant à situer les troubles mentaux dans l'évolution et l'histoire psychiatrique de ces malades, apportant ainsi un matériel précieux pour connaître le rôle éventuel du terrain dans la genèse des troubles observés. En outre, la première série d'observations a été étudiée par la même équipe, ce qui tend à éliminer, partiellement tout au moins, des conceptions trop personnelles dans les diagnostics, réalisant une certaine unité dans les examens psychiatriques; cela permet ainsi de voir plus objectivement le polymorphisme des troubles constatés.

La terminologie et les conceptions psychiatriques américaines ne s'accordent pas toujours avec celles utilisées en France. C'est pourquoi nous publions ces observations à part. Ainsi, dans certains cas où une traduction littérale nous a paru fausser le sens d'un mot ou d'une phrase, nous avons conservé le texte américain.

Enfin, les auteurs ont fait une analyse complète de leurs malades et des modifications survenues avant, pendant et après traitement, modifications non seulement neuro-psychiatriques, mais biologiques, humorales, somatiques, recherchant un rapport possible entre ces modifications.

Dans le chapitre qui leur est réservé, nous exposerons les constatations qu'ils ont cru pouvoir retenir, et les conclusions pathogéniques qu'elles permettent de déduire.

A. — Observations publiées par Rome et Braceland dans le *Journal of American Medical Association* du 5 janvier 1952.

Observation I

Chez un étudiant en théologie âgé de vingt-six ans, blanc et célibataire, apparaît un état stuporeux, schizophrénique, avec catatonie et agitation importante *(a marked catatonic excitement)*, d'une durée de trois mois, après avoir reçu 1,3 g. de cortisone. Le traitement repris est terminé, après qu'il eût reçu un total de 2,2 g. de cortisone pendant une période de quinze jours, à cause de l'apparition très rapide d'un état d'excitation le rendant pratiquement ingardable. Pendant ce temps, une rétention d'eau était apparue, ainsi que quelques-unes des modifications caractéristiques d'hypercorticalisme. La thérapeutique par l'électro-choc, non seulement mit fin à l'épisode d'excitation, mais détermina aussi une complète rémission des symptômes qui, au moment de cette publication, s'est maintenue depuis deux ans.

Observation II

Une femme de dix-neuf ans, blanche et célibataire, fut traitée par la cortisone (3,8 g.) pour un lupus érythémateux disséminé aigu. Sauf une période de quatre jours, où la dose journalière était de 100 mg., elle reçut 200 mg. par jour. Avant le développement de la maladie, elle souffrait d'un état névrotique obsessionnel *(an obsessive compulsive-ruminative neurosis of mid degree)*. A cet effet, elle avait reçu d'ailleurs, pendant un court moment, un traitement psychiatrique. Son problème était essentiellement un problème névrotique qui se traduisait de façon peu intense, par des *compulsive, ruminative features :* isolée, avec un comportement narcissique et des conflits d'ordre sexuel, à propos desquels elle se sentait très anxieuse et coupable.

Avec le traitement par la cortisone, il y eut une exagération des manifestations de ses problèmes psychologiques telle qu'une surveillance avec camisolage fut nécessaire. Pendant cette phase aiguë, son comportement psychologique apparut clairement comme une réaction paranoïdo-schizophrénique. Cet état aigu persista plusieurs semaines pendant lesquelles elle fut traitée chaque jour par une psychothérapie et des sédatifs. Une seconde cure de cortisone (2 g.) fut reprise quand les symptômes du lupus érythémateux disséminé devinrent à nouveau prépondérants. L'attitude psychologique qui avait été observée antérieurement s'exacerba une seconde fois, bien qu'au cours de cet épisode l'intensité parut atténuée quelque peu par le traitement sédatif et la psychothérapie. Sept jours après l'arrêt de la cortisone, la malade mourut. Cependant, durant la dernière semaine avant l'arrêt, elle parut moins anxieuse et moins préoccupée d'elle-même et de ses tourments religieux, avec une diminution de ses idées hypochondriaques.

Observation III

Un cultivateur âgé de trente-six ans, blanc et marié, atteint de psoriasis étendu et douloureux avec arthrites le rendant quelque peu impotent, reçoit 2,2 g. d'A. C. T. H. En plus du développement d'un hypercorticalisme moyen, il devient très agité, tendu, croit qu'il est mort, qu'il a été crucifié et qu'il est Dieu. Il est désorienté dans le temps, dans l'espace, ne se reconnaît plus et a des hallucinations visuelles et auditives. Cette psychose aiguë, qui par ses manifestations est une psychose schizophrénique de type paranoïde, se calma spontanément après dix jours de contention habituelle. Son passé révéla des conflits psychologiques très importants qui avaient abouti durant sa vie à un comportement schizoïde. Il avait été constamment timide et renfermé, toujours inquiet et croyait que son psoriasis actuel était la conséquence directe des pratiques solitaires de son adolescence.

A l'époque de cette publication, le malade ayant été suivi à intervalles réguliers depuis un an après sa mise en liberté, le psoriasis a complètement disparu, les arthrites sont gran-

dement améliorées, et son attitude psychologique, non pathologique, est au moins aussi bonne qu'avant le traitement.

Observation IV

Un homme d'affaires, en pleine réussite, blanc, âgé de quarante-neuf ans, père de trois enfants, présenta le tableau d'une dépression réactionnelle d'intensité modérée. Son passé montra qu'il avait toujours été émotif; il se décrivait lui-même timide, passif et facilement sujet à des craintes du fait de ses expériences émotionnelles « stressfull ». A un examen plus détaillé, il était évident que, depuis sa jeunesse, il avait été dépendant des autres, jamais en sécurité, et il compensait ses sentiments d'imperfection et d'infériorité, en étant scrupuleux et consciencieux à l'extrême et travailleur acharné. Depuis plusieurs années, il était très préoccupé de sa santé et du fonctionnement de son organisme. A ce sujet, il disait qu'il était « mis à plat » par la maladie. Quinze mois avant le début de cette affection, il avait présenté des signes cliniques variés et peu importants qui s'étaient aggravés une fois hospitalisé, chez lui, après des vacances. Effectivement, il avait contracté une infection gastro-intestinale à laquelle étaient attribuées sa diarrhée, sa faiblesse, sa fatigue, son anxiété et sa perte de poids. Pendant les examens, on découvrit qu'il avait un diabète sucré pas très élevé. Il fut traité par plusieurs médications, entre autres la cortisone; il reçut 1,5 g. en cinq jours.

L'examen psychiatrique montra qu'il s'agissait d'une dépression réactionnelle typique, chez ce malade. Il était anxieux, craintif et très préoccupé des rapports possibles entre son diabète et sa maladie mentale. Le seul trait intéressant, en dehors de ceux signalés antérieurement, fut qu'après la première dose, il se sentit stimulé. Cette sensation salutaire se transforma rapidement en une autre moins agréable, faite de dépression, de préoccupations, de tension et d'une émotivité difficilement apaisée. Malgré une laparotomie un peu traumatisante pour une lésion maligne soupçonnée, les troubles affectifs aigus de ce malade se calmèrent progressivement.

Observation V

Chez une veuve âgée de soixante-trois ans, ayant dans ses antécédents des maux de tête sévères depuis treize ans, l'administration de 400 mg. de cortisone provoqua une réaction hypomaniaque avec quelques éléments de type paranoïde. Son passé montrait que, durant les vingt-cinq dernières années, elle se comportait comme une grave psycho-névrosée. Pendant ces années, elle était tendue, hyperactive, exigeante avec recherche constante de la perfection. A plusieurs reprises, elle ne sut pas faire face à ses conflits, et des manifestations psychotiques apparurent qui, à la description, ressemblaient à des symptômes de conversion hystérique. Ils avaient été vérifiés, à plusieurs reprises, par des examens à la Clinique Mayo. Ses troubles de « cécité », ses troubles circulatoires, sa maladie de cœur avaient été soigneusement examinés sans qu'on puisse mettre en évidence une base physiologique. La cortisone que la malade reçut lui avait été donnée pour faire disparaître les effets de sensibilité à l'histamine qu'elle avait auparavant. Après quatre jours de traitement, au cours desquels elle reçut 100 mg. de cortisone par jour, elle présenta de l'insomnie avec rapidité du cours de la pensée et de la parole, fuite des idées, labilité de l'affectivité, rêves animés et phantasmes, susceptibilité, irritabilité et idées d'influence. Le tableau clinique était celui d'un état hypomaniaque avec idéation de type paranoïde. Quarante et un jours après l'arrêt du traitement par la cortisone, la malade s'était assez bien remise de ses troubles psychiques pour quitter l'hôpital afin de recevoir ailleurs un traitement psychiatrique. Un rapport récent indiquait que les troubles avaient complètement disparu depuis un mois.

B. — Observations publiées par Clark Bauer et ses Collaborateurs dans *The New England Journal of Medecine*, février 1952.

Les auteurs ne rapportent, dans les dix observations que nous reproduisons, que des cas ayant présenté des troubles autres que la seule euphorie peu importante, car « cette

jovialité exagérée » et l'optimisme ont été remarqués dans presque tous les cas traités par la cortisone et l'A. C. T. H. à l'Hôpital de Massachusetts. Ils divisent leurs observations en deux groupes : troubles légers, troubles importants.

1° *Troubles légers : quatre observations*

Observation I

Un ouvrier boulanger de vingt-sept ans est admis pour la troisième fois, en mars 1950, pour des arthrites rhumatismales généralisées et un ulcère duodénal. Pendant cent dix-neuf jours, il reçut en moyenne 55,6 mg. d'A. C. T. H. par jour (total, 6,615 g.) pour ses arthrites. Avant cette thérapeutique, c'était un sujet quelque peu instable avec des épisodes dépressifs peu sévères, conséquences de la maladie le rendant impotent. Son humeur dominante, après l'A. C. T. H., était une euphorie tranquille et il la décrivait ainsi : « Je pouvais rire toute la journée. Je me sentais moins déprimé à propos de mon état, plus optimiste. »

Il souffrait par moments, pendant plusieurs heures, d'une sensation particulière au niveau du front, « comme si mes cheveux étaient plaqués sur mon front avec quelque chose de collant ». Il n'y avait pas de modification de son humeur, de son comportement, ou de ses organes des sens, sauf ces paresthésies. Une fois cependant, après huit semaines d'un traitement avec 80 mg. par jour, il devint indifférent, apathique et découragé, se plaignant en même temps de paresthésies frontales particulièrement sévères et d'une sensation de lourdeur dans la tête. Ces symptômes durèrent quelques jours, mais se calmèrent spontanément avec une réduction de la dose à 60 mg. Le malade quitta le service en septembre.

Observation II

Une femme de trente et un ans fut admise en septembre 1949. Elle entreprit un traitement prolongé par la cortisone et l'A. C. T. H. pour un psoriasis chronique et des arthrites rhumatismales généralisées et anciennes. Son passé n'apportait rien du point de vue psychiatrique; en réalité,

elle était remarquablement équilibrée, souffrant en silence malgré sa douloureuse maladie. Pendant cent quatorze jours, elle reçut au total 12,898 g. d'A. C. T. H. sans changement notable de son état mental, si ce n'est une euphorie tranquille: deux jours après la fin du traitement, elle se plaignit brusquement que « tout allait mal ». Elle souffrait d'une « lourdeur de la tête importante, un mal de tête sans douleur », de crampes musculaires passagères (sensations de constriction) au niveau des mains et des pieds, et de faiblesse généralisée. Levant son bras au niveau de la région susorbitaire, elle disait : « Je me sens toute brumeuse et cotonneuse, là ». En même temps, elle manifesta un intérêt, inhabituel jusqu'alors, au sujet de sa santé et traduisit pour la première fois son anxiété à propos des effets inesthétiques de ses arthrites et de son psoriasis. Le jour suivant, elle se plaignit, en outre, d'une douleur rétro-sternale mal définie, avec anxiété marquée et crainte de la mort. Le troisième jour, cet état mental anormal et ses sensations étaient moins nettes. Ensuite, la malade reçut *per os* 24,4 g. de cortisone pendant dix-huit semaines sans modification psychique appréciable, hors une légère euphorie, alternant avec de brèves périodes de découragement en rapport avec les variations de son état somatique. Elle quitta l'hôpital en janvier 1951.

Observation III

Un sergent de vingt-trois ans entra en octobre 1949, pour traitement d'un syndrome de Reiter avec uréthrite, conjonctivite et arthrites. C'est un sujet intelligent et optimiste, sans antécédents psychiatriques, ni troubles de l'émotivité. Il reçut 100 mg. d'A. C. T. H. intramusculaire par jour, du 31 décembre au 7 janvier 1950. Le quatrième jour du traitement, le malade parut « déprimé », aux infirmières de garde. Le jour suivant, il subit un examen psychiatrique. A ce moment, il reconnut qu'un changement précis s'était produit dans son état mental la veille, quand il eut l'impression de « sensations nuageuses » d'abord momentanées, puis devenant continues ce jour et le jour suivant. Cet état se traduisit par un désintérêt de ses distractions habituelles, une vague indif-

férence, à un degré moindre un retard intellectuel et moteur, des possibilités amoindries de concentration et des difficultés à suivre une idée au cours de la conversation et, enfin, un sentiment mal défini de détachement du réel. Il ne se disait pas déprimé et anxieux, mais il était manifestement quelque peu préoccupé par les modifications de son état mental. Le troisième jour, il resta sans changement, bien qu'il fut plus renfermé et plus discret dans la conversation. Cependant, tôt dans la soirée, une polyurie spontanée et importante coïncida avec un éclaircissement de ses sentiments nuageux; il dormit bien, mais, le lendemain matin, les symptômes réapparurent, quoique modérément, pour persister le dernier jour du traitement. Le jour suivant, ils étaient revenus comme avant. L'apparition de modifications nettes dans l'équilibre hydrique doit être signalée dans ce cas. Son poids augmenta de 2,5 kg. pendant les quatre premiers jours du traitement et revint ensuite à un taux normal pendant les quatre jours suivants. Il quitta l'hôpital le 16 janvier.

Observation IV

Un étudiant de vingt-quatre ans fut hospitalisé en mars 1950 pour traitement d'un syndrome de Reiter avec uréthrite, kératite et arthrites. Il reçut 2,875 g. d'A. C. T. H. pendant vingt jours. Examiné avant le traitement, il se présentait comme un sujet agréable, très sociable, tranquille, légèrement introspectif, mais apparemment bien adapté. Son état mental resta inchangé, avec toutefois une euphorie tranquille jusqu'à la dernière semaine du traitement. A cette période, où la dose utilisée était passée de 160 à 200 mg. par jour, on remarqua un changement progressif dans son comportement et ses dispositions. Il devint sarcastique, exigeant, moins sociable et moins communicatif. Le dix-huitième jour du traitement, il convint de ses modifications; il décrivit une sensation vague de « lourdeur », de « brume » au niveau du front, ainsi qu'une impression d'ivresse en parlant. Il ne se disait ni anxieux, ni déprimé. Ces troubles s'espacèrent progressivement pendant les trois jours qui suivirent l'arrêt du traitement. Il quitta l'hôpital le 5 juillet.

Troubles graves

OBSERVATION V

Une mère de famille de vingt-trois ans fut hospitalisée cinq fois (de mars 1948 à décembre 1950) pour traitement d'un lupus érythémateux disséminé. Avant le traitement, la malade avait un comportement assez puéril, parfois turbulente comme un enfant, mais elle était en général bien adaptée et bien équilibrée, sans antécédents psychiatriques.

Durant son deuxième séjour, elle reçut un premier traitement d'A. C. T. H. de 1.275 mg. En dehors d'une euphorie légère, le premier changement psychiatrique notable survint le 14 août où elle devint progressivement loquace, hyperactive et agitée. Dans la nuit du 16 août, elle se mit à donner des coups de pied au plancher en criant, donnant des coups de de tête contre les murs, et craignit « qu'elle allait devenir folle ». Le jour suivant, vue par un psychiatre, celui-ci remarqua plusieurs changements dans son état mental : de complaisante, elle était devenue exigeante, méfiante, oppositionniste, avec distraction notable, labilité émotionnelle, alternatives d'insouciance et de lamentations; on notait aussi une certaine dissociation de la pensée, visible dans la structuration incomplète de ses phrases et une agitation motrice importante. Elle montra aussi des préoccupations croissantes à propos de sa défiguration, abusant de cosmétiques et se couvrant la tête, en partie chauve. A cette époque, elle écrivit une lettre à sa sœur, faite de phrases gribouillées et incohérentes, la suppliant de l'empêcher de devenir folle, et où elle se décrivait de manière grotesque « grasse comme un cochon » et « remplie d'eau salée ». Il n'y avait ni confusion importante, ni désorientation, ni hallucinations. Après l'arrêt de l'A. C. T. H., le 18 août, polyurie importante, coïncidant avec un éclaircissement des troubles mentaux. Le 22 août, on commença un second traitement avec l'A. C. T. H. jusqu'au 17 novembre, sans manifestations psychotiques. Cependant, le 13 septembre, pendant quelques heures, elle fut très agitée avec un comportement maniaque. En octobre et novembre, elle devint progressivement difficile à soigner à cause d'une anxiété

croissante au sujet du pronostic de sa maladie, posant des questions avec insistance sur l'A. C. T. H., sur son avenir avec ou sans ce médicament, et cherchant à savoir si, en cas d'une rechute, on l'emploierait à nouveau. Le 18 novembre, la malade put retourner chez elle, étant donné la rémission partielle de sa maladie.

Après son départ, l'anxiété devint encore plus prononcée. En conséquence, elle fut adressée à nouveau, le 19 décembre, dans un service de psychiatrie. Elle se plaignait alors d'anorexie, d'insomnie et était préoccupée d'une rechute éventuelle de sa maladie, avec la possibilité de recevoir encore de l'A. C. T. H. dans ce cas. Elle était déprimée, anxieuse, irrésolue et un peu agitée, sans idéation psychotique. Son état restant inchangé, elle quitta le service le 27 décembre, mais fut réhospitalisée le lendemain ayant absorbé une once d'iode pour se suicider. Son état mental était comme avant. Elle exprimait ses craintes pour l'avenir par des séries d'exigences impérieuses, des questions, des interprétations fausses des conclusions des médecins, avec menaces de partir chez elle. Après quelques semaines, l'aggravation de sa maladie nécessita son transfert dans un service médical.

Le 2 février 1950, un traitement à l'A. C. T. H. fut une fois de plus entrepris et poursuivi jusqu'au 25 février, à la dose de 25 mg. par jour. En dehors d'une petite agitation, pas de modifications marquantes de son état mental jusqu'au 1er mars. A ce moment, le traitement se compliqua d'une crise convulsive (pas de passé épileptique). Son électro-encéphalogramme, qui auparavant était normal, montra le 3 mars des altérations à type de décharges lentes paroxystiques bilatérales. Le 5 mai, le liquide céphalo-rachidien montrait 126 mg. d'albumine; après cette convulsion, on notait une passagère extension bilatérale des réflexes plantaires, sans autre signe neurologique.

Après cette attaque convulsive, l'état mental de la malade s'aggrava : attitude paranoïde, hostilité, contact avec le réel pauvre, illusions auditives : elle interprétait les conversations de ses gardiennes qui s'occupaient de ses affaires personnelles. Cet épisode psychotique disparut le 9 mars et, le lendemain, son électro-encéphalogramme redevint normal.

Etant donné la progression de la maladie, une quatrième cure d'A. C. T. H. fut commencée le 9 mars, et continuée jusqu'au 20 juillet. Durant ce temps, des troubles mentaux divers apparurent, alternant avec des périodes relativement normales. Durant les deux premières semaines, elle fut apathique, un peu confuse et irrésolue. A chaque question, elle répondait « je ne sais pas », « peut-être » ou « je le pense aussi ». Elle était incapable de lire, d'écrire ou de faire quelques épreuves élémentaires de calcul. Cependant, il paraît évident que cet affaiblissement intellectuel était secondaire à ses préoccupations incessantes, plutôt que le fait d'une détérioration mentale.

Le 5 avril, nouvelle crise convulsive, avec extension bilatérale des réflexes plantaires qui, cette fois, persista jusqu'à la mort de la malade. Le 10 avril, l'E. E. G. était encore anormal. Pendant un mois et demi, elle fut le plus souvent déprimée, renfermée, avec un très pauvre contact avec le réel. Elle exprimait souvent le souhait de mourir, et suppliait inlassablement d'une voie enfantine les médecins « de la faire mourir ». Elle répétait « je veux mourir ». « Ne pouvez-vous m'exécuter d'une manière ou d'une autre ? Je suis tellement laide. Si j'étais chez moi, je ne pourrais rien faire. » Son visage exprimait une crainte intense. Par périodes, elle avait une incontinence d'urines et de matières. Pendant quelques jours, elle refusa la nourriture avec l'idée bien arrêtée de se laisser mourir de faim. La dernière semaine, son état mental revint progressivement à la normale; l'E. E. G. était normal le 26 avril. Pendant les deux derniers mois de son hospitalisation, à part quelques épisodes de dépression ou d'agitation, il n'y eut rien de particulier.

Après cette quatrième hospitalisation, elle fut traitée à domicile, avec 60 - 90 mg. d'A. C. T. H. retard, un jour sur deux; on obtint ainsi une rémission partielle de son lupus. Deux semaines avant sa dernière admission, commença une détérioration à la fois mentale et physique : au début très euphorique, étourdie et hyperactive pour devenir peu à peu impulsive, avec labilité affective et illogisme. Le 19 décembre, nouvelle admission avec un état nettement psychotique, avec, en outre, une rechute grave de son lupus et un abcès avec

septicémie (staphylocoque doré). Elle divaguait, disait des obscénités, des paroles incohérentes, et avait une conduite en régression très nette sur son état antérieur.

Pendant le reste de son hospitalisation, elle déclina progressivement, sans recevoir à nouveau de l'A. C. T. H. Jusqu'à sa mort, il y eut des stades divers de confusion et d'illogisme. Trois crises convulsives apparurent pendant les dernières semaines. Elle mourut le 28 février 1951.

A propos de cette observation, les auteurs insistent sur la difficulté de faire la part de ce qui revient au traitement ou à la maladie elle-même. Si certains épisodes font penser en effet à un état confusionnel d'origine toxique, il se greffe constamment des manifestations d'anxiété et de dépression dues à la maladie elle-même qui perturbe la symptomatologie toxique en la dénaturant et l'augmentant, en particulier à la période terminale. Une autre constatation importante, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir, est la corrélation qui existe entre les perturbations électro-encéphalographiques et l'exacerbation des troubles mentaux.

Observation VI

Une jeune fille de vingt et un ans fut admise pour la première fois le 28 décembre 1949, pour traitement d'un sévère rhumatisme chronique. Son passé psychiatrique montre une attitude ambivalente manifeste à l'égard de ses parents (en particulier de sa mère), une cyclothymie moyenne avec de brèves périodes de tristesse et de découragement. A l'hôpital, en dehors de toute thérapeutique, elle présentait accidentellement des jours où elle était déprimée, apathique, craintive, et cherchait toute raison pour retourner chez elle. A titre d'essai, elle reçoit 100 mg. par jour, par voie intramusculaire, d'un glucoside de désoxycorticostérone (Ciba), du 5 février au 6 mars 1950, sans modification des arthrites. Le dernier jour du traitement, elle devint craintive, renfermée, sans entrain et apathique. Elle se décrivait comme « sans vie », « sans ressort », ou « comme si j'avais besoin de vitamines »; en outre, quelques sentiments de dépersonnalisation et d'irréalité.

Elle se plaignait aussi, par moments, d'anorexie, d'insomnie, de lourdeur dans la tête, de bourdonnements d'oreilles, de vertiges et d'illusions visuelles. Ces troubles disparurent trois jours après l'arrêt du traitement.

Le 29 mars, on commence un traitement à l'A. C. T. H., à des doses variables, de 40 à 80 mg. par jour. Evolution sans histoire jusqu'au 2 mai, où on entreprend une capsulotomie au niveau des genoux. Quatre jours après apparaissaient nausées et vomissements; elle se plaignait aussi d'un engourdissement accablant, de pesanteur intra-cranienne, de vue bouchée et d'un sentiment de détachement du monde extérieur. Elle voyait comme déformés sa personne et son entourage.

On arrêta le traitement (60 mg.) du 7 au 11 mai, pendant lequel cet état disparut, et l'A. C. T. H. fut repris. Cependant, elle eut, avec une fréquence croissante, des périodes de dépression, de criailleries, insistant pour quitter l'hôpital.

Le 22 juillet 1950, elle retourna chez elle avec un traitement de 80 mg. d'A. C. T. H. par jour. Autant qu'on en puisse juger, elle reçut probablement deux ou trois fois une dose supérieure à la dose prescrite, pendant les jours passés chez elle.

Elle revint le 27 juillet, avec une psychose sévère. Les troubles commencèrent brusquement le deuxième jour, lorsqu'elle dit anxieusement à sa mère qu'elle allait mourir, et lui demanda de chercher un prêtre pour lui administrer les derniers sacrements. Puis, après un court intervalle lucide, le lendemain, elle devint peu à peu distraite et illogique. Au moment de son entrée, elle était excessivement déprimée, agitée et renfermée. Interrogée sur sa santé, elle répondit par une série de bizarreries, disant qu'elle se sentait « O. K. », « parfaitement bien » et « pouvait se remuer et faire quelque chose », bien que « tout était confus » et qu'elle avait un vide dans la tête ou qu'elle devenait folle ou « morte dans la tête ».

Elle divaguait avec des paroles embrouillées, la plupart du temps inintelligibles. Elle semblait très préoccupée par des sentiments de culpabilité sans pouvoir en connaître l'origine. Elle suppliait le médecin de « la fouetter ou de la pendre », et l'instant d'après affirmait qu'elle se sentait parfaitement bien. Cette semaine, elle resta complètement illogique, par

moments hallucinée, bruyante et confuse. Une incontinence d'urine apparut plusieurs fois.

Le 23 août, une légère amélioration était évidente, en ce sens qu'elle répondait à peu près aux questions habituelles sur ses arthrites et sur l'entourage immédiat. Cependant, sa conversation spontanée restait incohérente, et elle était anxieuse et inerte. Un nouveau signe d'amélioration se manifestait le 29 août, quand elle affirma qu'elle était au courant de sa « panne nerveuse ». Dans l'ensemble, cependant, elle restait isolée, faisant des réponses incorrectes avec un sens de la réalité très perturbé.

Dans la suite de sa psychose, seuls quelques petits changements apparurent. Par moments, elle manifestait des idées paranoïdes de type mélancolique : qu'elle serait tuée ou « mise au ban ». Les hallucinations ne cessaient pas, et son humeur dominante était une dépression avec apathie. Pendant certaines périodes prolongées, on ne put mettre en évidence aucun contenu mental pathologique, sauf les souhaits répétés de retour à la maison. Vers la fin de cette époque, ses hallucinations semblaient lui causer moins de souci. Une reprise survint de façon dramatique, en deux jours, et se compléta vers le 26 octobre 1950. L'évolution resta inchangée du point de vue psychiatrique.

Il faut noter deux faits dans cette observation : le traitement par la désoxicorticostérone déclencha des troubles psychiques annonçant une sensibilisation ou une prédisposition et, malgré la cessation du traitement, il persiste des troubles mentaux.

Observation VII

Une jeune fille de vingt ans fut admise, le 15 février 1949, pour traitement d'un rhumatisme chronique généralisé et avancé. Pendant cent vingt-deux jours, elle reçut 13.220 g. d'A. C. T. H. intramusculaire. Pendant les deux dernières semaines et demie, 75 mg. par jour, avant 150 mg. Rien à signaler du point de vue psychiatrique jusqu'au 6 décembre 1949, deux jours avant la fin du traitement. Alors, après une nuit agitée,

la malade dit être devenue « hystérique ». Elle était dans un état de panique, criant de façon incohérente qu'elle était « en enfer », « le diable est en moi », qu'elle était « choisie par Dieu » mais possédée par le diable. Elle se plaignait sans raison des changements de son visage et de son corps, dus à l'A. C. T. H. Ce premier épisode dura environ dix minutes. Ensuite, devenue calme et raisonnable, elle exprimait quand même des craintes sur son avenir. Rétrospectivement, un observateur crut se rappeler qu'une semaine avant cet épisode aigu, elle était quelque peu triste, très troublée par les actes médicaux qu'elle avait subis, et très méfiante à l'égard des effets de l'A. C. T. H. sur son apparence. Poursuivant son traitement, elle resta un moment calme, mais se plaignit de vertiges, de lourdeur de la tête, de « bourdonnements d'oreilles » et de transpiration excessive. Après cet intervalle lucide, elle entra dans un état cataleptoïde, et se considéra comme possédée du diable. Alternativement, elle riait, criait ou pleurait. Utilisant une lampe comme glace, elle s'admirait, répétant : « Je suis belle, je suis belle, je suis laide, je suis laide, je ne m'inquiète pas ».

Le troisième jour, elle était calme et raisonnable, jusqu'à la dernière après-midi du traitement, où elle commença à murmurer contre elle. Elle regardait son « miroir » et devenait excessivement agitée et inquiète, murmurant des propos incohérents, ou hurlant brusquement au sujet de son changement physique.

Durant la semaine suivante, elle eut des périodes d'isolement, de négativisme, d'agitation, de cris et de menaces de suicide ou de brefs épisodes où elle répétait les même propos incohérents, mais ils apparurent de moins en moins souvent; les intervalles de lucidité augmentèrent jusqu'au retour d'un état mental normal, le 5 janvier 1950.

Observation VIII

Une ménagère de cinquante-six ans fut hospitalisée, le 23 janvier 1950, avec un rhumatisme chronique généralisé et avancé, compliqué d'un iritis sévère. Elle reçut 4.600 mg. d'A. C. T. H. en soixante-dix-sept jours, les doses variant de 40 à 80 mg. par jour.

En dehors d'une légère euphorie, l'état mental resta inchangé pendant les deux premiers mois. Cependant, le 17 juillet, elle devint méfiante et agitée, exprimant les craintes qu'elle serait malmenée par le médecin de l'hôpital après son hospitalisation, ou que l'A. C. T. H., étant une « puissante médecine », allait la tuer. Ces préoccupations semblèrent se calmer deux semaines plus tard. Le 1er août, elle présenta des idées paranoïdes nettes, clamant que les malades de la salle parlaient de sa vue faible et que tous savaient qu'elle allait devenir aveugle. Elle avait de fréquentes crises de larmes, au cours desquelles elle suppliait de lui supprimer l'A. C. T. H. qui allait la rendre aveugle. Le traitement se termina trois jours après le début de cet accès paranoïde. Un examen psychiatrique pratiqué à ce moment là la considérait comme déprimée, léthargique et un peu ralentie. Elle se plaignait de sensation de lourdeur à l'occiput et au front, d'une fatigue accablante, de faiblesse et de manque de courage. Ses idées paranoïdes n'apparaissaient que par instants.

Les deux semaines qui suivirent, la malade resta déprimée, renfermée, soupçonneuse et défiante, se plaignant toujours d'une lourdeur de la tête. Sans cesse elle manifestait ses craintes de mourir ou de devenir aveugle. Parfois, ces craintes furent renforcées par des hallucinations paranoïdes : on discutait son cas à la radio, dans les journaux. Elle eut des hallucinations auditives, de contenu dépressif, tel que : « Il vous arrive quelque chose, vous devenez aveugle ». A d'autres moments, elle fut préoccupée de la mort menaçante, et se prit souvent le pouls pour s'assurer qu'elle était toujours en vie.

A la fin de ces deux semaines, une amélioration s'installa peu à peu. Au début, elle devint moins craintive et moins déprimée, malgré la persistance de ses idées paranoïdes et de ses hallucinations auditives. Il est intéressant de noter que, durant cette phase de guérison, les sentiments de dépersonnalisation se maintinrent, la malade demandait par exemple souvent au Docteur de lui dire comment elle allait, comme s'il restait une auto-identification si troublée qu'elle était incapable de se connaître par ses propres sensations. Devenant moins occupée par ses hallucinations, il fut possible de se mettre en contact avec elle de façon plus positive. Au bout de

deux semaines, elle fut guérie. Coïncidant avec l'amélioration de son état mental, apparut une rechute sévère de ses arthrites. Aussi, le 16 septembre, on commença la cortisone par voie buccale, et elle reçut 5,1 g. jusqu'à son départ, le 6 octobre. Grâce à cette thérapeutique, il se fit une bonne rémission de ses arthrites. Elle partit avec 150 mg. par jour de cortisone. Elle subit ce traitement pendant dix mois, sans apparition de complications psychiatriques.

Observation IX

Une ménagère de soixante-deux ans fut admise, le 17 octobre 1950, pour traitement d'un sévère rhumatisme chronique. Elle était superficielle, égoïste, sans suite dans les idées, avec une pauvre affectivité. Cependant, son adaptation superficielle avait été convenable jusqu'alors; il n'y avait pas d'antécédent psychiatrique net.

Entre le 23 octobre et le 4 novembre, elle reçut 2.775 mg. de cortisone intramusculaire. Le 1er novembre, on remarqua que sa conversation était décousue, mais ce fut trois jours plus tard qu'apparurent définitivement les symptômes anormaux.

A ce moment, elle parut déprimée, confuse, marchant sans repos, emballant puis déballant ses habits, mais assura qu'elle se trouvait « belle, élégante, le plus près du Ciel que j'aie jamais été ». Son langage devint peu à peu inintelligible à cause de l'interprétation de mots mal employés, d'associations sans rapports ou confuses. Auparavant délicate, elle devint négligeante et sale. Le 6 novembre, les troubles persistèrent, mais un début d'amélioration fut manifeste quand elle dit qu'elle savait que la « cortisone avait troublé ses esprits », au sujet de son langage altéré et inexact; deux jours plus tard, elle manifesta des hallucinations paranoïdes à propos du personnel surveillant, et s'accusa d'avidité, d'égoïsme, et d'avoir maltraité sa famille. Elle était agitée, méfiante, voulait quitter l'hôpital, et à un autre moment affirmait qu'on la mettait à la porte.

Le 13 novembre, elle devint peu à peu apathique et renfermée. Les deux jours suivants, elle resta immobile dans son lit;

elle était incontinente, insomnique, grognant de manière incohérente et négativiste envers ceux qui s'occupaient d'elle. Elle semblait avoir des hallucinations visuelles et auditives, et racontait qu'elle était morte, que son mari l'était aussi, et que le monde avait été détruit. Parfois, elle prenait une pose de morte, la bouche ouverte et flasque, les yeux révulsés.

Le soir du 15 novembre, elle eut brusquement un intervalle de lucidité pendant lequel elle parla librement et normalement, se mit à sourire, ayant un excellent contact avec son entourage. Cependant, après quelques heures, l'incohérence, l'isolement et la désintégration affectivo-intellectuelle réapparurent. Voici un exemple de son langage : « Je pensais que je pensais que j'avais pensé cette pensée, surtout cela. Là, maintenant, n'était-ce pas une réponse correcte ? Je ne me suis pas lavée la figure aujourd'hui. Etes-vous X... (son mari) ? ».

Le 16 novembre, la malade était immobile, n'exprimant aucune émotion, muette, sans parler à son entourage. La mobilisation passive des extrémités montrait une résistance analogue à celle d'une roue dentée. Cliniquement, cet état ressemblait à la stupeur catatonique. Le jour suivant, toujours immobile et fixée dans son attitude, elle obéissait cependant à des ordres simples. Il y avait quelques traces d'affectivité; quand elle répondait aux questions concernant son état de dépersonnalisation, elle restait immobile et parlait très peu, mais ses lèvres et ses mains tremblaient.

Le 19 novembre, bien qu'hypo-active, la malade commença à parler sans cesse d'une manière désordonnée. Deux jours plus tard, le changement était évident en ce sens qu'au début ses propos incohérents s'adressaient à son interlocuteur. Le 22 novembre, elle était normalement orientée, appela le psychiatre par son nom, et répondit correctement aux questions posées, mais son langage spontané restait obscur. A partir de ce moment, une amélioration progressive se dessina dans l'intelligibilité de ses paroles, mais son langage restait encore pompeux, figuré, maniéré plusieurs semaines après qu'il fut devenu cohérent.

Pendant la phase de guérison, des intervalles lucides alternèrent avec des périodes de confusion apparente, exprimant des idées partielles de tonalité déprimante. Après le 5 décem-

bre, on ne peut mettre en évidence aucun signe psychotique. Cependant, plusieurs semaines après, elle resta irrésolue et défiante, et sans cesse demandait des avis détaillés pour la direction de ses affaires habituelles dont elle s'occupait auparavant sans difficulté. La confiance dans sa personnalité antérieure réapparut peu à peu.

Observation X

Un homme d'affaires, célibataire, de quarante-neuf ans, fut admis, le 19 octobre 1950, pour traitement d'un rhumatisme chronique modérément sévère. Il reçut une moyenne de 230 mg. de cortisone par jour, du 24 octobre au 6 novembre. Ses antécédents le montraient un peu introverti et peu sociable, mais agressif, actif et réussissant financièrement. Environ dix ans avant son admission, il avait éprouvé un chagrin très marqué avec dépression légère et isolement, après le suicide d'un frère.

La cure de cortisone fut sans histoire, mis à part une excessive euphorie du 30 octobre au 5 novembre. On nota alors un lent accroissement du cours de la pensée et de l'activité. Le 7 novembre, il est très ému, sans repos et extrêmement bavard. Chaque occasion lui était bonne pour se lancer dans une analyse rétrospective épuisante de sa vie passée et de ses conflits émotionnels. Langage cohérent et contact avec le réel normal. Les modifications psychiques se calmèrent le 8 novembre.

Après une brève période de lucidité, cette phase d'hypomanie se transforma en une sévère psychose schizo-affective. Le 12 novembre, le malade était très hyperactif, agressif, menaçant et cherchant à détruire. Il ignorait son identité, se prenant alternativement pour Dieu, son médecin ou la bombe atomique. Le mois suivant, il manifesta un état confusionnel. Le plus souvent, il parlait de façon incohérente et désordonnée des conflits autrefois cachés de sa jeunesse. Mais, à d'autres moments, il était muet et demi-stuporeux. Par intervalles, son comportement était celui d'un primitif et d'un dégénéré, hurlant comme une bête et délirant, avec incontinence d'urines et de matières, masturbation, attitudes obscènes, se souillant

de fèces et adoptant des positions fœtales, suçant son pouce. Il avait des hallucinations visuelles et auditives. Par longues périodes, il ajoutait à ses divagations des gestes et des rites symboliques. Son orientation était difficile à évaluer vu ses préoccupations et son détachement du réel. Cependant, des observations objectives laissaient supposer une confusion importante et des troubles indiscutables de son sensorium. Aucun changement jusqu'au 5 décembre, où on notait un court intervalle de lucidité, pendant lequel il était bien adapté à la réalité et parlait pertinemment, mais restant cependant confus. Bientôt, il retomba dans son grave état psychotique.

Les trois mois suivants, de brefs moments de lucidité relative apparurent à intervalles réguliers, mais son état mental était toujours sérieux. Le plus souvent, contact pauvre avec le réel, paroles incohérentes, en proie à des hallucinations. A d'autres moments, il était agressif, agité et paranoïde. Cependant, il n'y eut pas de retours marquants au comportement dégradé signalé plus haut. Peu à peu, les périodes de raison augmentèrent en fréquence et en durée.

Le 15 février 1951, un autre signe d'amélioration apparut quand il parla raisonnablement de son comportement psychotique des jours précédents comme « d'un mauvais rêve », « quelque chose au sujet duquel je ne veux pas parler ».

Une amélioration plus nette et plus rapide commença le 7 mars et se poursuivit, sans les rechutes habituelles, pendant les deux semaines suivantes. Hormis plusieurs courtes périodes de méfiance et de dépression légère, l'évolution se fit sans trouble. Pendant la guérison, il fut quelque temps ombrageux, timide, réservé et très docile. Comme dans la neuvième observation, ces signes d'insécurité s'éclaircirent peu à peu.

Hoefer et Glaser, étudiant l'action de la thérapeutique de l'A. C. T. H. chez quinze sujets, et les modifications électro-encéphalographiques qu'elle détermine, ont remarqué des modifications de l'état mental chez dix malades. Parmi ceux-ci, neuf avaient présenté des altérations E. E. G. Il existe donc une corrélation très nette entre ces troubles psychiques et l'atteinte E. E. G. La gravité des troubles mentaux se définit comme suit :

— 8 malades ont présenté un état euphorisant avec légère

agitation psycho-motrice, logorrhée; état apparu deux ou trois jours après le début du traitement et cessant avec lui; — 2 autres malades ont présenté des manifestations plus accentuées.

Dans un cas, il s'agit d'un état maniaque typique chez une malade atteinte de rhumatisme chronique. Guérison obtenue rapidement par quelques électro-chocs. Dans l'autre cas, il s'agissait d'un état stuporeux, apparu chez une femme atteinte d'une dermato-myosite, avec dysarthrie et troubles de l'idéation. Cet état s'améliora rapidement malgré la continuation du traitement. Un nouvel état stuporeux s'installa au bout de soixante-dix jours, de trente-six heures environ, et disparut comme il était venu. L'étude des personnalités antérieures des deux malades révèle dans le premier cas une labilité émotionnelle et une hyperactivité qui avaient fait place, au cours de la maladie, à un état dépressif avec tentative de suicide; dans le deuxième cas, on ne note que des troubles du comportement dus à sa situation familiale, avec manifestations hystériques, mais un E. E. G. anormal.

Dans l'ensemble des malades étudiés, les auteurs ont constaté aussi l'apparition de certains symptômes cushingoïdes.

Dorfmann et Nathaniel rapportent trois cas d'état de mal épileptique survenu chez des enfants traités par l'A. C. T. H. Dans ces trois cas, il y a eu une augmentation de l'albuminorachie, mais l'intérêt de ces observations réside dans le fait que deux des enfants ont présenté, après disparition de l'état de mal, des séquelles neuro-psychiques et électro-encéphalographiques.

Le premier cas rapporté est celui d'un enfant traité pour une dermato-myosite qui a présenté, après un état confusionnel, un état de mal pendant sept heures. Les examens psychiatriques ultérieurs ont montré des altérations importantes de la personnalité du sujet. C'est ainsi que, un an après, il présentait des crises épileptiques fréquentes, de l'apraxie, de l'aphasie, en particulier une alexie,

La deuxième observation — il s'agit d'une enfant de six ans traitée pour une maladie de Bouillaud — rapporte qu'après la fin du traitement, le tracé E. E. G. était celui d'un épileptique.

Dans la troisième observation, les séquelles se bornent à des altérations électriques.

Les auteurs ne signalent pas, dans les antécédents — de courte durée, puisqu'il s'agit d'enfants —, de manifestations psychotiques antérieures. Ils rappellent seulement que, d'après les travaux de Ransonoff, les perturbations d'E. E. G. disparaissent rapidement après injection de potassium intraveineux.

Enfin, nous terminerons ce choix d'observations en rapportant un cas de suicide, cité par Bormann, au cours d'un traitement par la cortisone.

« Il s'agit d'une femme de cinquante-trois ans, hospitalisée pour arthrites rhumatismales, qui reçut, en vingt-huit jours, 2,625 g. de cortisone. Elle sort guérie et se trouve « dans un » excellent état mental quand elle retourne chez elle, bien que » nerveuse, agitée et insomnique ». Son mari et sa fille la trouvent « l'œil hagard, hystérique et criant que le diable est » après elle ». Le pasteur est appelé et réussit à l'apaiser. Un de nous l'avait vue et avait prescrit des calmants. Elle dit qu'elle a besoin d'un Docteur pour son âme, mais pas d'un médecin. La famille est prévenue de ne pas la laisser seule. Mais, le même jour, alors que sa fille s'habillait, la malade se coupa la gorge avec une lame de rasoir, et mourut en moins de cinq minutes.

« Les recherches faites dans le passé de la malade et celui de sa famille n'ont montré aucune manifestation dépressive. »

Un cas analogue de suicide, après traitement d'une polyarthrite chronique évolutive, a été signalé à la Société des Sciences Médicales de Tunisie, le 26 octobre 1951.

Les observations que nous avons recueillies constituent quelques-unes seulement des nombreuses observations publiées aux Etats-Unis. Il suffit de lire les articles consa-

crés aux résultats thérapeutiques de la cortisone pour trouver à peu près constamment un ou plusieurs cas de complications mentales. Le fait avait étonné plusieurs observateurs français qui voyaient très rarement ces complications se produire.

Cela tient, semble-t-il, à l'extension considérable donnée aux U. S. A. à la thérapeutique cortisonique et aux premiers essais de ce médicament. En effet, il a été utilisé souvent à fortes doses dès le début et pendant longtemps, sans prendre certaines précautions aujourd'hui classiques. Les expérimentateurs français ont pu ainsi bénéficier de l'expérience américaine, ce qui explique le nombre moins important de cas observés et leur symptomatologie moins tapageuse.

Dans les toutes dernières publications américaines, les observations de troubles mentaux sont devenues beaucoup plus rares; un état mental fragile est devenu maintenant une contre-indication de la cortisone dont les indications se sont par ailleurs précisées et réduites. Il semble que les troubles que nous avons relevés et dont nous chercherons à donner une vue d'ensemble dans le prochain chapitre, doivent entrer dans l' « histoire de la cortisone ». Ils auront eu cependant l'avantage de donner quelques précisions sur l'influence de la glande surrénale sur le psychisme et d'éclaircir quelque peu le domaine si obscur de l'endocrino-psychiatrie.

CHAPITRE II

LES TROUBLES MENTAUX AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LA CORTISONE

Après ce choix d'observations, nous allons essayer de faire un tableau général des perturbations mentales rapportées au cours des traitements par la cortisone. Afin d'en avoir une vue plus claire, nous étudierons ces modifications au début du traitement, au cours du traitement, enfin, après sa suspension.

I. — LES TROUBLES MENTAUX AU DÉBUT DU TRAITEMENT

Ils sont en réalité peu importants et ne méritent pas à proprement parler le nom de « troubles mentaux ». Il s'agit le plus souvent de modifications psychologiques dans le sens d'une euphorie, d'une sensation de bien-être : c'est « la phase désirable » du traitement (Mach). Voici, à titre d'illustration, l'observation rapportée par De Sèze : « Notons à ce propos qu'un médecin intelligent et observateur, traité par la cortisone pour une périarthrite de l'épaule, nous a fait part de ses impressions sur l'effet psychique du médicament : « Effet extraordinaire, affirme-» t-il, euphorie, sensation de puissance, de plénitude, de » rendement et d'efficacité, sensation intime d'être au » maximum de ses possibilités. On a l'impression que, sous

» l'effet de cette drogue, un artiste médiocre serait capable » d'un chef-d'œuvre... » (*).

Cet effet euphorisant, cette hypersténie qui sont notés très souvent dans les observations relèvent de facteurs divers. Outre la perspective de guérison avec un médicament inconnu qui fait merveilles aux Etats-Unis (**), dès les premières piqûres il existe une importante amélioration somatique : les douleurs s'apaisent, la liberté des articulations reparaît, la fièvre tombe; mais ces faits ne suffisent pourtant pas à expliquer cette sensation de bien-être, car elle peut exister en dehors de toute amélioration somatique.

La cortisone, expérimentée chez des sujets non malades, a pu faire preuve aussi de cette propriété bienfaisante et les Américains l'ont employée chez les aviateurs au cours de la guerre, pour diminuer les appréhensions de leur vie « stressfull ». Elle a aussi été employée dans le traitement de petits états dépressifs, des hyposténies confirmant l'action stimulante des hormones surrénales que Paul Abely avait déjà obtenue avec l'acétate de désoxycorticostérone.

Cette exaltation intellectuelle n'est d'ailleurs qu'apparente, si l'on en croit les études psychométriques faites par Delay et ses collaborateurs. Ils concluent, en effet, à l'existence d'une légère baisse de l'efficience intellectuelle de ces malades et d'une faible détérioration mentale objectivée par le maintien du niveau au test de vocabulaire et la baisse du niveau au test d'intelligence non verbal; ces conclusions vont à l'encontre des impressions subjectives des malades et présentent une analogie certaine avec les constatations faites à propos de l'ivresse alcoolique.

Ce début prometteur et trompeur, qui est parfois rem-

(*) Mais, par ailleurs, ce médecin notait, après cessation du traitement, un véritable état de manque, de besoin avec une réaction dépressive nette.

(**) Le retour en France du Peintre Dufy, soigné pour un rhumatisme chronique et guéri par la cortisone — ce qui lui a permis de reprendre son activité artistique — a soulevé en France une vague d'enthousiasme considérable, savamment orchestrée par la grande presse.

placé par un état d'asthénie et de lassitude, peut persister pendant tout le cours du traitement ou se transformer en troubles beaucoup plus nets que nous allons envisager maintenant.

II. — LES TROUBLES MENTAUX EN COURS DU TRAITEMENT

Ce sont les plus graves, les plus importants et les seuls qui méritent vraiment le nom de complications mentales de la cortisonothérapie. Nous allons tenter de dégager leurs principaux caractères.

1° *Le terrain*

Ils peuvent survenir chez tous les sujets : les femmes, les hommes et les enfants peuvent présenter ces complications. L'âge ne semble jouer aucun rôle et si, dans les observations, il s'agit surtout de sujets jeunes, cela est dû le plus souvent à la maladie (rhumatisme articulaire aigu, rhumatisme à ses débuts) et à l'espoir d'obtenir de meilleurs résultats chez de tels sujets. Il ne semble pas non plus qu'il existe, parmi les maladies qui ont bénéficié d'un traitement par la cortisone, d'affection qui soit plus particulièrement apte à favoriser l'apparition de troubles mentaux.

Il est d'ailleurs difficile de préciser leur fréquence exacte; les statistiques fournies divergent à la fois sur le nombre de malades, la conduite thérapeutique adoptée et les maladies étudiées. Voici, à titre d'exemples, le nombre de complications mentales rencontrées :

Coste et Bertagna, sur 600 cas, notent 5 états psychotiques.

Sur 112 cas traités en rhumatologie, De Sèze et Robin rapportent 2 psychoses transitoires avec confusion mentale et délire onirique (une femme et un homme), après des

doses de 3 à 5 g. de cortisone, imposant l'arrêt du traitement.

Sur 130 malades, Louyot et ses collaborateurs signalent une excitation psycho-motrice.

Les cas que nous avons recueillis dans le service du Professeur Aubertin, au nombre de 4, ont été les seuls observés parmi les malades traités à la cortisone pendant plus d'un an.

Glaser et Merrit rapportent 3 cas de délire toxique chez 58 malades atteints d'affections du système nerveux.

Hench et ses collaborateurs, publiant les résultats du traitement par la cortisone dans les maladies rhumatismales chez 22 malades, n'ont pas rencontré de complications mentales graves; ils signalent seulement un état dépressif succédant à un état d'agitation psycho-motrice, chez une femme ayant reçu 100 mg. de cortisone pendant cent quatre-vingt-sept jours. Par contre, ils notent dans les affections non rhumatismales l'apparition de troubles psychotiques graves : 1 cas dans un psoriasis avec arthrite grave, 3 cas chez des malades atteints de lupus érythémateux sévères.

Marrel et ses collaborateurs, chez 21 malades traités pour rhumatisme articulaire aigu, signalent une seule dépression mentale grave.

Enfin, Pearson, chez des sujets atteints d'affections sanguines (leucémie, maladie de Hodgkin), constatent 2 états dépressifs avec tentatives de suicide; plusieurs états psychotiques (avec idées délirantes, hallucinations).

La seule conclusion intéressante qu'il est possible de noter, à propos du terrain, est la notion de l'importance de la constitution mentale du sujet et de son comportement antérieur. Le plus souvent, en effet, il existe pendant la période psychotique une exacerbation des tendances morbides du malade. Nous préciserons au chapitre suivant l'importance de ces facteurs.

2° *Mode d'apparition et évolution en fonction de la thérapeutique*

La dose de cortisone utilisée ne semble pas non plus avoir un rôle particulier, tout au moins la dose globale, les manifestations psychiques pouvant apparaître pour des doses très importantes ou faibles; seule la posologie journalière est peut-être plus importante à considérer, encore qu'il soit malaisé d'émettre une opinion très précise. D'après ses recherches, LAURAS ne peut émettre d'opinion personnelle, car « tous nos malades, écrit-il, avaient reçu des doses fortes de l'ordre de 100 mg. d'A. C. T. H., 100 à 200 mg. de cortisone, sauf une qui fit son premier épisode psychotique avec 75 mg. de cortisone par jour ».

Les malades de CLARK ont eu, dans l'ensemble, des traitements plus prolongés avec des doses journalières plus faibles que celles précitées, et dans leur statistique c'est le malade qui reçut les doses journalières les plus massives qui fit les troubles psychiques les plus intenses. ROME et BRACELAND se montrent plus affirmatifs dans leurs conclusions : « Bien qu'il y ait des exceptions inexplicables, les doses journalières et totales de cortisone administrée, ainsi que la manière dont cette dose est augmentée ou diminuée, semblent en corrélation directe avec les modifications psychologiques observées. Les modifications les plus graves sont observées avec les doses journalières de cortisone dépassant 100 mg. Quand la dose de cortisone est réduite au minimum suffisant pour influencer les signes de la maladie en cours, les modifications psychiques sérieuses sont moins fréquemment observées » (*in* thèse de LAURAS). Ils affirment avoir observé beaucoup moins de troubles psychiques depuis que l'on a tendance à abandonner les doses massives pour leur préférer les faibles doses pendant une durée prolongée.

La date d'apparition de ces complications mentales n'est pas en rapport avec le début du traitement, il s'écoule entre celui-ci et les premières manifestations psychiques une période très variable, de quelques heures à plusieurs mois. Dans l'observation de notre malade Li..., le délai ne fut que de deux-trois heures, trois jours dans l'observation de JUSTIN-BESANÇON, cent jours et plus pour CLARK au cours de traitements prolongés à faible dose; sur les dix cas rapportés par LAURAS, le délai fut de quinze à quatre-vingts jours pour sept cas.

Mais c'est surtout après l'interruption du traitement que surviennent fréquemment de telles complications, ou si elles existent déjà, il y a alors aggravation. LAURAS, dans sa statistique, note leur apparition dans trois cas, leur aggravation dans cinq cas; CLARK, dans ses observations, voit une fois apparaître ces troubles après suspension du traitement, et de même THORN, MACH constate des aggravations à ce stade. COSTE a insisté sur ces faits et a tenté de les expliquer par la théorie de « l'hypocorticisme relatif » sur laquelle nous reviendrons.

Qu'ils apparaissent dès le début du traitement, plus tard ou après son arrêt, ces troubles mentaux, une fois présents, se caractérisent par une évolution des plus capricieuses : ils peuvent disparaître alors que le traitement est poursuivi, réapparaître sans raison apparente, disparaître au cours d'une nouvelle reprise du traitement, sans qu'il soit possible de le prévoir. Mais, le plus souvent, la suspension du traitement entraîne leur disparition ou au moins une diminution notable avec retour progressif à l'état antérieur pré-thérapeutique. Cette constatation détermine, en cas de troubles psychiques graves, une ligne de conduite impérative, mais cette règle générale admet cependant un certain nombre d'exceptions qu'on ne saurait méconnaître.

Enfin, l'observation de COSTE semblerait montrer qu'il existe un certain antagonisme entre l'action de l'A. C. T. H. et celle de la cortisone, puisque cette dernière a mis fin à

des troubles psychiques déclenchés par l'A. C. T. H.; il paraît difficile de le préciser, car la plupart des malades ont reçu successivement de l'A. C. T. H. puis de la cortisone; cet effet heureux de la cortisone n'a été signalé, hors ce cas, que deux fois par Clark.

Y a-t-il d'ailleurs une différence d'action nette entre l'A. C. T. H. et la cortisone sur l'état mental ? Elle ne semble pas très évidente. Voici les différences notées chez un malade traité par l'A. C. T. H. puis par la cortisone pour un rhumatisme chronique : les deux produits procuraient également une disparition des douleurs avec sensation de bien-être et d'euphorie. Cependant, avec l'A. C. T. H., le sujet se sentait en état de tension, irritable, insomnique, et incapable de se concentrer à cause d'une hyper-activité psychique. Avec la cortisone, au contraire, il se sentait comme « plus près de la normale », dormant sans difficulté, pouvant fixer son attention et s'intéresser à son travail. Enfin, les modifications électro-encéphalographiques dues à cette dernière thérapeutique étaient moins prononcées et moins persistantes qu'avec l'A. C. T. H.

Lévine, ayant soumis deux groupes de nourrissons prématurés, l'un à l'A. C. T. H., l'autre à la cortisone, remarqua dans le premier groupe traité par l'A. C. T. H. une turbulence et une agitation si bruyante « qu'on se serait cru dans une maison de fous » et qu'on fut obligé d'interrompre le traitement, tandis que, dans le groupe des sujets soumis à la cortisone, il ne fut observé qu'une excitation modérée.

L'action pathologique de l'A. C. T. H. semble donc plus nette dans les modifications psychiques, mais il s'agit seulement d'une différence quantitative avec celle de la cortisone, et les signes annonciateurs d'une psychose commençante ne diffèrent pas, qu'il s'agisse d'un traitement à l'A. C. T. H. ou à la cortisone; très importante, leur apparition doit être guettée avec soin, mais elle échappe parfois à l'examen habituel, et nous allons passer en revue ces signes de début qui doivent être pour le médecin des signes

d'alarme et sur lesquels LAURAS a excellemment insisté.

Ces signes annonciateurs sont parfois si brefs et si peu nets que la psychose apparaît brutalement et domine alors la scène clinique; c'est ainsi que, dans l'observation de COSTE, elle commence par une crise d'agitation nocturne; dans notre observation de Li..., l'agitation psycho-motrice suit la première injection de cortisone et, enfin, l'observation de BORMAN met bien en valeur la brusquerie de ce raptus anxieux qui provoque la mort de la malade.

Le plus souvent, cependant, l'installation de la psychose est précédée d'une période prodromique où quelques symptômes se manifestent sans qu'on y prête attention, et qui sont retrouvés, mais après coup, par l'interrogatoire de l'entourage. On peut distinguer trois manifestations principales, les plus fréquentes, qui peuvent se présenter isolées ou associées :

1° Les « paresthésies frontales » de CLARK, que LAURAS préfère appeler « sensations cénesthopathiques », et qui se traduisent de diverses manières : céphalées, sensation de tête vide, brouillard devant les yeux...

2° L'insomnie, non pas cette insomnie confortable dont parle HENCH, mais une insomnie avec agitation, activité fébrile, logorrhée que l'on retrouve dans l'observation de Vid..., où ce malade passait ses heures de veille à écrire des lettres...

3° L'anxiété : ce signe prend une signification d'autant plus importante que les malades sont installés dans une ambiance euphorique, et qu'ils constatent la plupart du temps une amélioration de leur état. Cette anxiété s'extériorise par des préoccupations variables portant sur l'avenir, l'efficacité de la drogue, leur guérison, assez souvent sur la peur de mourir, et aussi sur la conscience que les malades ont des modifications de leur humeur, d'autant plus nette qu'il se surajoute parfois des transformations somatiques (facies lunaire, augmentation de poids); dans quelques cas, on note une attitude plus active avec revendi-

cations et agressivité vis-à-vis de l'entourage, comme dans notre observation de Vid...

Mais ces signes de début sont labiles, surviennent irrégulièrement, ce qui explique pourquoi ils n'attirent pas toujours l'attention. Rome et Braceland confirment la difficulté de leur recherche et insistent sur ces variations de l'humeur qui leur semblent très fréquentes : « Ces malades ont des troubles profonds de l'affectivité qu'ils traduisent soit par un état d'apathie et d'indifférence, soit par des sentiments de désespoir avec agitation et crises de larmes continuelles; ils passent de la léthargie à l'agitation, de la stabilité à la fuite des idées ».

Nous voyons donc déjà, à cette période, le polymorphisme d'expression de ces signes annonciateurs qui se continue aussi à la période d'installation de la psychose que nous allons étudier maintenant.

3° *Nature des troubles mentaux*

A première vue, il semble difficile de retrouver dans la variété de la symptomatologie, allant d'une simple agitation psychique à des attitudes catatoniques, une certaine unité permettant de condenser sous une même entité les troubles observés. Une description purement analytique nous obligerait à énumérer tous les symptômes de la séméiologie psychiatrique habituelle sans qu'il soit possible d'aboutir à des résultats intéressants, aussi préférons-nous choisir les faits les plus constamment retrouvés, les plus saillants, qui pourront peut-être nous permettre de grouper assez logiquement ce que l'observation nous fait constater.

Il nous faut cependant faire une distinction dans les variations cliniques des observations, entre celles qui valent pour des sujets différents et celles où, chez un même sujet, apparaissent les tableaux cliniques les plus variés. Il existe donc dans ce dernier cas un « polymorphisme intrinsèque » bien mis en évidence par Lauras, qui constitue un trait

caractéristique des troubles mentaux de la corticothérapie surrénale. Voici un exemple remarquable de ce « polymorphisme intrinsèque » dans l'observation n° X de Clark : « Le malade, W. S..., est en effet décrit comme un hypomane, anxieux, confus, agité, stuporeux, halluciné, délirant, paranoïde, hypochondriaque, mélancolique, gâteux, furieux, catatonique, maniaque, discordant..., tout ceci à la fois ou l'un après l'autre, avec de brusques retours en arrière, des transformations subites et de brefs intervalles de lucidité dans une évolution qui n'a pas dépassé six mois. On devine aisément les contradictions irréductibles auxquelles n'auraient pu manquer d'aboutir les observateurs si chacun d'eux n'avait vu qu'un seul des moments de cette évolution » (*in* thèse de Lauras).

Il n'en reste pas moins, malgré tout, qu'il est possible de faire ressortir quelques-uns des principaux traits des différents tableaux cliniques, tels ceux que nous avons distingués.

Il existe à peu près constamment :

a) Une modification de la sphère thymique;

b) Des éléments de la série confusionnelle; leur présence indique un état psychotique plus sérieux;

c) Enfin, aucun des syndromes psychiatriques observés ne peut être assimilé exactement aux affections psychiatriques spontanées; ni la clinique, ni leur évolution ne se superposent.

Cherchons à vérifier de plus près ces constatations.

1° *Les modifications de la sphère thymique*

Elles sont constantes et peuvent se faire dans le sens d'une hyperthymie de type maniaque ou d'hypothymie d'allure mélancolique. Ces modifications, qui peuvent exister seules, constituent la voie d'entrée habituelle dans un état psychotique plus sévère, et tout le monde s'accorde à voir dans l'apparition de l'agitation, de la logorrhée et de

l'insomnie (*) des signes annonciateurs de complications mentales. Les modifications de type maniaque, se traduisant surtout par une agitation psycho-motrice, semblent les plus fréquentes; la raison de cette fréquence n'est pas expliquée, notons toutefois que l'on remarque plus facilement le malade qui s'agite et parle fort, que celui qui s'enfonce sans mot dire dans un état mélancolique. A propos des manifestations de type mélancolique, il nous paraît intéressant de signaler une certaine analogie avec les observations de psycho-encéphalite rhumatismale rapportées par Targowla et Cathala; les mêmes idées délirantes se retrouvent dans les observations de psychoses cortisoniques, en particulier ce « délire de mort » (ou le malade se croit mort ou veut mourir), et qui, pour Cathala, peut constituer un signe utile dans le diagnostic de rhumatisme cérébral à début psychiatrique.

De toute façon, cette atteinte de la sphère thymique nous permet de supposer qu'il existe des modifications diencéphalo-hypophysaires, hypothèse qui trouvera par la suite une base anatomique indéniable. En outre, l'électro-chocthérapie, chaque fois qu'elle a dû être utilisée, a permis leur disparition, ce qui suppose aussi l'atteinte du diencéphale. Enfin, une note anxieuse, chez les malades au cours du traitement, est fréquemment notée.

2° *L'élément confusionnel*

Il suffit de le rechercher pour le mettre en évidence. Parfois réduit à quelques éléments (désorientation dans le temps et dans l'espace, fausses reconnaissances), il peut prendre la forme d'un véritable état confuso-oniroïde avec hallucinations visuelles, auditives et délire onirique. Il dure

(*) Cette insomnie doit être distinguée de celle des premiers jours, qui possède un cachet particulier qu'elle doit à sa combinaison avec l'euphorie : elle est bien tolérée, le malade ne s'en plaint pas, et elle justifie l'expression d' « insomnie confortable » qui lui a été donnée par Hench.

généralement peu de temps et disparaît sans laisser de séquelles; dans quelques cas, il peut persister des idées fixes, post-oniriques, comme dans l'observation de M. Li... Dans les cas les plus bénins, le malade se rend compte de son état et de la « panne nerveuse » qui lui arrive.

Cette note confusionnelle dans le tableau clinique nous autorise à penser qu'il s'agit alors d'un état toxique dont l'origine reste à déterminer, mais qui, à notre avis, doit être attribué à l'action propre de la cortisone.

3° *Séméiologie psychiatrique*

Il existe des éléments de la série maniaque, des éléments de la série mélancolique, mais en aucun cas on ne peut affirmer qu'il s'agisse de véritables états maniaques ou mélancoliques. Sur le plan clinique, nous ne retrouvons pas (sauf une fois) la syntonie excessive du maniaque, sa tendance aux jeux de mots, son impudeur, ou la souffrance morale et le sentiment de culpabilité du mélancolique. L'évolution est beaucoup plus courte, durant spontanément quelques jours ou se modifiant parallèlement au traitement. Enfin, les antécédents ne montrent pas toujours d'épisodes maniaques ou mélancoliques nets, ou seulement cyclothymiques. Il s'agit donc de tableaux de pseudomanie ou de pseudomélancolie, capables de réagir cependant favorablement à la sismothérapie.

Dans les troubles mentaux évoluant depuis longtemps, on note aussi des éléments de discordance, des idées de possession, une idéation faussée faisant penser à une réaction paranoïdo-schizophrénique. Ici encore, sans reprendre une longue étude clinique, on ne saurait parler de démence paranoïde avec son affaiblissement mental progressif et irrémédiable, son évolution rapide, sa résistance à toute thérapeutique, ou de schizophrénie avec sa chronicité et son pronostic défavorable.

Les éléments cliniques disparates que nous avons relevés et qui échappent apparemment à toute classification, peu-

vent malgré tout entrer dans le cadre de la confusion mentale aiguë décrite par Régis qui réunit les divers tableaux cliniques que l'on rencontre au cours des intoxications d'origine endogène ou exogène. Nous estimons, en effet, que la cortisone provoque une « encéphalo-toxicose » qui est confirmée par les arguments anatomiques que nous exposerons au chapitre suivant, *et qu'elle peut ainsi déclencher une série d'états pathologiques réunis entre eux par leur commune origine.* Sans revenir sur la description de la confusion mentale de Régis, nous pensons que les états psychotiques observés peuvent s'intégrer dans la confusion mentale délirante avec délire onirique (hallucinations, idées fixes post-oniriques), dans la confusion mentale agitée (état pseudo-maniaque) ou dans la confusion mentale stuporeuse (pseudo-mélancolique).

Cathala a d'ailleurs publié son observation sous le titre de « Confusion mentale primitive chez un cortisonique », préférant ce diagnostic à celui de schizophrénie qui avait été avancé. Ainsi conçues, les psychoses cortisoniques suivent l'évolution habituelle des états confusionnels. En effet, les troubles cessent le plus souvent dès l'arrêt du traitement (intoxication exogène). La persistance des symptômes psychiques anormaux, malgré la suppression du toxique, annonce un état de confusion mentale chronique capable d'évoluer vers la guérison ou de passer à la chronicité. Régis avait noté à ce propos la similitude de certains symptômes avec ceux de la démence précoce, isolant une forme de démence précoce dite « post-confusionnelle ». Le diagnostic de cette forme de démence précoce, moins fréquente que ne le pensait Régis, repose sur certains éléments caractéristiques qui doivent être retrouvés, à savoir :

1° Un début aigu de confusion mentale;

2° Une période de pré-chronicité avec rétablissement progressif de l'état général et persistance de troubles psychiques discrets;

3° Enfin, une période d'état comprenant une dissociation très nette entre l'état général qui redevient normal et l'état mental qui s'aggrave irrémédiablement avec troubles du comportement, discordances, indifférence et, surtout, apragmatisme. Mais il est nécessaire d'attendre six mois d'évolution pour envisager un tel diagnostic, et parmi les observations à troubles mentaux persistants que nous citons, le manque de recul ne nous permet pas de savoir s'il s'agit véritablement de démence post-confusionnelle.

Telle semble être l'explication la plus simple pour comprendre les états paranoïdo-schizophréniques rencontrés. Baruk, par ailleurs, a provoqué chez l'animal un état catatonique par injection d'A. C. T. H. (et de nombreux produits), et on avait déjà isolé autrefois une psychose toxique catatonique aiguë (Claude, Rose, Hesnard) susceptible de guérison.

L'importance de la confusion mentale n'a pas échappé aux observateurs, et Lauras y insiste à juste titre, attribuant à cette « altération globale de la conscience » un rôle essentiel, et il écrit à ce propos : « C'est un obscurcissement de la conscience depuis son degré le plus profond où il réalise une totale éclipse de la conscience, jusqu'à ces niveaux supérieurs où il s'agit seulement d'un état crépusculaire compatible avec une certaine adaptation au réel ».

Tel est pour lui l'explication des états confuso-stuporeux, des bouffées confuso-oniriques et des états crépusculaires, et il conclut : « Ainsi donc, dans la plupart de nos observations, nous constatons qu'il y a, du point de vue structural, un même trouble fondamental de la conscience, un même état d'obnubilation intellectuelle que dans une interprétation néo-jacksonnienne on appellerait l'aspect négatif de la psychose, alors que les troubles perceptifs, sensoriels, affectifs et les thèmes délirants seraient son aspect positif ».

En introduisant cette notion de niveaux de dissolution de la conscience, il serait alors possible d'expliquer le « poly-

morphisme intrinsèque » de chaque observation, car « la rapidité des variations cliniques observées correspondrait à des changements brusques dans les niveaux de dissolution. Peu importerait le sens dans lequel se font ces variations. Ce qui compterait, c'est la brusque modification du trouble fondamental. Ainsi, pourrait-on s'expliquer comment les thèmes délirants n'aboutissent jamais à des constructions solides; ils restent fragmentaires, incohérents et flous; ils sont soumis aux moindres fluctuations de l'humeur, aux moindres nuances de l'ambiance extérieure. Ils n'ont pas le temps de s'organiser ».

Cette explication — qui nous paraît satisfaisante, bien qu'elle néglige la possibilité de construction de délires bien systématisés continuant à évoluer après un retour au niveau normal de la conscience — ne justifie pas, à notre avis, la comparaison que Lauras fait entre les troubles mentaux de la corticothérapie surrénale et les bouffées délirantes aiguës polymorphes ou les psychoses dégénératrices atypiques de Kleist (ces dernières englobent des états confusionnels et confabulo-expansifs, des psychoses de la motilité avec manifestations catatoniques et, d'autre part, de nombreux états crépusculaires avec trouble de l'affectivité, états d'étrangeté et états d'exaltation impulsive).

Cette comparaison l'amène à conclure : « Nous pourrions donc dire que, dans la majorité des cas, les accidents psychiques graves de la cortisone nous sont apparus comme des psychoses aiguës polymorphes évoluant sur un terrain prédisposé ».

Une telle conclusion — qui, pour son auteur, a la valeur d'une supposition plutôt que d'une affirmation — néglige certaines constatations cliniques, notamment la relation de cause à effet certaine qui existe entre la psychose et la thérapeutique : il y a un apport exogène, toxique, qui joue le rôle de cause déclenchante .

Certes, même sur un terrain prédisposé, il faut une cause

déclenchante, mais on conçoit difficilement que ces malades qui, avant de bénéficier de la cortisone, ont subi de nombreux traitements n'aient pas présenté de troubles mentaux à ce moment. Cela nous incite à voir dans la cortisone un agent toxique puissant, à action cérébrale certaine.

Enfin, LAURAS se réfère à la thèse de LEGRAIN (Du délire chez les dégénérés, Paris, 1886) pour évoquer le diagnostic de bouffées délirantes aiguës polymorphes. Il ne faut pas oublier que LEGRAIN, élève de MAGNAN (ardent défenseur du concept de dégénérescence en pathologie mentale), a utilisé cette notion de dégénérescence, alors qu'elle connaissait une extension clinique excessive : « La clinique mentale est parvenue à isoler, parmi les manifestations vésaniques, une grande maladie, un grand processus auquel elle a donné le nom de folie héréditaire. » A cette époque, tout aliéné était considéré comme un dégénéré, car « la folie des dégénérés englobe un *nombre considérable* de maladies que les aliénistes ont considérées jusqu'à ce jour comme des maladies distinctes ». Ce concept de dégénérescence, à la fois clinique et descriptif, même revenu à une proportion normale, on ne peut cependant faire entrer les malades traités par la cortisone dans le groupe des dégénérés et expliquer ainsi l'origine des troubles mentaux; seule pourrait être retenue la notion des « dégénérés supérieurs » de MAGNAN.

Nous préférons parler de déséquilibrés supérieurs, inadaptés et prêts à perdre leur équilibre psychique, ce qui pourrait trouver une certaine confirmation si les maladies qui tirent avantage de la thérapeutique cortisonique sont de véritables « maladies de l'adaptation ». Les auteurs américains notent souvent que les malades qui ont présenté des troubles mentaux au cours d'un traitement par la cortisone avaient « une adaptation à la limite » et que la composante psycho-somatique participait à la fois dans la genèse de la maladie et l'évolution ultérieure de troubles mentaux.

Sans méconnaître le rôle du terrain que nous préciserons par la suite, nous ne saurons lui accorder la place que lui donne Lauras et nous pensons que les tableaux cliniques observés entrent dans les états confusionnels, tels que l'a décrit le grand clinicien que fut Régis.

4° *Les séquelles*

Les troubles mentaux déclenchés par la cortisone ont, dans l'ensemble, assez bonne réputation, naissant et disparaissant avec le traitement. Nous avons rapporté cependant quelques observations où il persistait des séquelles psychiques ou électro-encéphalographiques, notamment chez l'enfant. Si donc elles sont rares, elles n'en existent pas moins et méritent d'être prises en considération. Il faut aussi retenir la fréquence des tentatives de suicide et la nécessité de les prévenir par l'isolement et la surveillance continuelle.

En dehors de ces manifestations patentes, on peut se demander si le cerveau de sujets traités par la cortisone et ayant présenté des complications mentales n'est pas fragilisé et diminué dans ses facultés de réponse aux « stress » environnants. Nous manquons peut-être de recul pour connaître le devenir psychiatrique de tels malades, mais nos recherches à ce sujet ont été vaines.

5° *Les possibilités thérapeutiques*

Elles sont fonction de la gravité de l'état psychotique. Si, la plupart du temps, il ne demande pas de thérapeutiques spéciales, dans certains cas, lorsque l'état somatique le permet, les thérapeutiques usuelles de la psychiatrie (sédatifs, électro-choc-thérapie) peuvent être utilisées avec le même succès que chez les autres malades mentaux; dans les observations, l'état psychotique a chaque fois régressé par le traitement, sauf dans l'observation de Cathala et celle de notre malade Li...

Cependant, le traitement idéal consiste à prévoir, dans

la mesure du possible, ces troubles par une étude sérieuse, trop souvent négligée, des antécédents psychiatriques du malade et de son comportement antérieur, sauf évidemment si la cortisone représente la dernière arme thérapeutique. Mis à part ces cas, il faut éviter les traitements cortisoniques chez les instables, les cyclothymiques notoires, et les remplacer par les anciens traitements. Comme nous l'avons déjà souligné, les indications de la cortisone sont devenues plus précises, à la fois dans le choix des maladies et des malades, et ces complications mentales sont appelées ainsi à disparaître du tableau déjà si chargé des accidents de la thérapeutique cortisonique.

III. — LES TROUBLES MENTAUX APRÈS LA THÉRAPEUTIQUE : LE SEVRAGE HORMONAL

La période qui suit l'arrêt du traitement, surtout si ce dernier s'est fait brutalement, s'accompagne parfois de modifications de l'état psychique du malade, notamment si celui-ci était atteint d'une maladie chronique évoluant depuis longtemps. En effet, le patient, qui s'était adapté à sa maladie, qui avait réussi à « vivre avec elle », habitué à ses souffrances, à son impotence et à une diminution de ses activités sociales, mais espérant depuis toujours une guérison à laquelle il croit de moins en moins, trouve difficile cette adaptation nouvelle, surtout si le traitement, comme il arrive souvent dans les maladies chroniques, n'a été que suspensif et laisse subsister les anciens symptômes de la maladie.

Dans ces modifications psychologiques post-thérapeutiques (*) faites essentiellement d'asthénie psychique et physique, de dépression ou d'hostilité et d'instabilité, variables en intensité suivant le malade et la maladie, et apparaissant sans règle précise, il nous faut envisager les trois

(*) Nous ne reviendrons pas ici sur des psychoses déclenchées ou aggravées par le sevrage hormonal; nous en avons déjà parlé et, cliniquement, elles ne diffèrent pas des autres.

composantes qui déterminent à ce moment le comportement du malade, à savoir : la maladie, l'arrêt de la thérapeutique, le malade lui-même.

La cortisone n'a pratiquement qu'une action suspensive sur l'évolution de la maladie — nous pensions surtout aux maladies à long cours, dites « maladies du collagène » —; elle fait disparaître les symptômes douleurs, température, réalisant des « maladies sans symptômes », trompeuses à la fois pour le médecin et le malade; ce camouflage justifie et explique une des raisons de l'action euphorisante de la cortisone sur le psychisme du sujet. Mais l'arrêt du traitement signifie la réapparition des symptômes avec son cortège de douleurs et d'impotence : réapparition non constante avec une symptomatologie le plus souvent moins accentuée qu'avant le traitement, mais cependant trop fréquente encore.

Ainsi, d'après la statistique de Freyberg et Traeger, chez des malades atteints de rhumatisme chronique (*J. A. M. A.*, 147, n° 16, du 15 décembre 1951), la rechute est survenue dans 83 % des cas, même pour ceux chez qui l'arthrite durait depuis moins de six mois, même après plus d'un an de traitement. Les statistiques de Coste et Doebeli confirment ces résultats assez peu encourageants. Mais un fait beaucoup plus important encore est l'aggravation des signes cliniques de la maladie préexistante, signalée par de nombreux auteurs : ainsi Hench a vu des rhumatisants devenir en quelques jours plus malades qu'avant le traitement, avec une vitesse de sédimentation plus accélérée; Harvier et ses collaborateurs ont signalé chez les arthritiques un ensemble de malaises : crises de dyspnée, parfois asthme grave, asthénie, hypotension et hyper-éosinophilie. Mahoudeau a signalé ainsi un état de mal mortel après l'A. C. T. H. et cortisonothérapie. Enfin, Proctor et Rawson (*Journ. of Clin. Path.*, 21 février 1951, p. 158) rapportent l'observation d'un malade atteint de lupus érythémateux traité par la cortisone puis par l'A. C. T. H.,

aggravé après l'application du traitement, et mort onze jours après son arrêt.

A côté de l'action néfaste, mais inconstante propre au retour de la maladie, la cortisone, par son usage prolongé, habituant l'organisme à recevoir une hormone exogène, il se produit une mise au repos de la glande surrénale avec diminution importante de l'excrétion endogène; la disparition de la cortisone, si elle est brutale, ne peut alors être compensée par la glande surrénale, et l'organisme se trouve brusquement sans hormones cortico-surrénales. Ce passage brutal d'un état voisin d'un syndrome de Cushing à un état d'insuffisance fontionnelle surrénale provoque un déséquilibre de l'organisme, d'où l'abattement, l'asthénie, parfois même véritable prostration qui contrastent avec l'euphorie et la sensation de bien-être ressentie auparavant pendant le traitement.

Ainsi, pour éviter cette sidération fonctionnelle passagère de la cortico-surrénale, les auteurs sont-ils d'accord pour procéder à une diminution progressive des doses utilisées et, le cas échéant, faire suivre la cure cortisonique par quelques jours de traitement à l'A. C. T. H., afin de stimuler la glande en repos. Mach note, à ce propos, qu'une de ses malades, pour atténuer les effets de cette privation, s'est adonnée à la morphinomanie. Cette inhibition de la surrénale peut parfois dépasser le stade fonctionnel où elle se cantonne habituellement. Dans l'observation de Proctor et Rawson, que nous avons citée, il existait des lésions de destruction cellulaire du cortex surrénal, surtout au niveau de la zone fasciculée. Sprague, Power et Mason ont pu observer aussi l'atrophie des deux glandes surrénales chez un enfant de cinq ans qui avait reçu 4,4 g. de cortisone.

De son côté, Mach a pu mettre en évidence cette insuffisance surrénale, par lésion organique du cortex ou par atrophie secondaire à un hypofonctionnement hypophysaire prolongé. En effet, les résultats obtenus avec le test à l'A. C. T. H. de quarante-huit heures, chez des malades

préalablement soumis à un traitement par la cortisone, comparés à ceux obtenus chez des sujets témoins, montrent une absence nette de réponse de la glande surrénale à l'injection d'une forte dose d'A. C. T. H.

Il n'en reste pas moins que la part essentielle revient à l'état psychique du malade qui pourra accepter ou non sa nouvelle condition. Profondément déçu par l'échec de la thérapeutique ou par une guérison qu'il juge imparfaite, alors que la cortisone représentait, sur la foi d'une publicité scandaleuse et peu soucieuse d'objectivité, un atout certain de guérison, il voit souvent dans le médecin ou dans la société la cause de la persistance de sa maladie et adopte une attitude d'agressivité, d'hostilité qui lui font supporter son état actuel avec encore plus de difficultés (*).

Mach écrivait, en 1950, que la cortisone était « l'opium » des riches; la clientèle de ce médicament a pu heureusement s'étendre; maintenant à la portée de tous, il reste cependant un opium. Notons qu'il a d'ailleurs été signalé de véritables cas de toxicomanie à la cortisone.

Ce sevrage hormonal engendre donc un climat peu propice à la réadaptation du malade. Aussi, Mach écrit-il : « Les jours qui suivent l'arrêt du traitement réclament donc une attention toute particulière de la part du médecin; c'est une épreuve physique et morale pour le malade déçu, déprimé, qui constitue une véritable contre-indication à des traitements courts entrepris à la légère. Dans les affections chroniques, où la cortisone n'est pas une médication d'urgence, les indications doivent être discutées pour chaque cas particulier en tenant compte du degré de souffrance et d'invalidité du patient, des autres possibilités de traitements et de la psychologie du malade. Dans la règle, les traitements à court terme doivent être déconseillés. »

(*) On retrouve aussi ce même comportement dans d'autres maladies chroniques, en particulier la tuberculose, où les thérapeutiques sans cesse renouvelées n'apportent chez le malade que des améliorations, souvent des échecs et surtout des déceptions.

CHAPITRE III

DONNÉES PATHOGÉNIQUES

La pathogénie des accidents psychiques est encore loin d'être élucidée; mais il semble intéressant de rechercher comment la cortisone peut provoquer de telles complications. Plutôt que d'apporter une conception pathogénique personnelle aussi fausse ou vraisemblable que les autres, nous présenterons plutôt les constatations anatomiques ou expérimentales que nous avons pu recueillir au cours de nos lectures. Mais ces arguments eux-mêmes sont sujets à bien des critiques; sont-ils une conséquence de la thérapeutique cortisonique, de la maladie traitée, ou préexistaient-ils dans la constitution psychosomatique du patient ? Pour répondre à cette question, il est donc nécessaire de revoir ces deux facteurs, qui occupent, suivant les auteurs, une place déterminante dans l'apparition des troubles mentaux, et de connaître leur rôle éventuel.

I. — LA CONSTITUTION PSYCHOPATHIQUE DU SUJET.

Dans les observations que nous avons rapportées, on note souvent, dans les antécédents personnels ou héréditaires, des épisodes psychopathiques, et cette fréquence explique l'opinion des auteurs qui considèrent ces antécédents comme la condition nécessaire pour voir appa-

raître des troubles mentaux au cours de traitement par la cortisone. « Tous les auteurs, écrit Laurent, dans sa revue des accidents de la corticothérapie surrénale, qui ont signalé de tels troubles, insistent sur le fait qu'ils surviennent toujours sur un terrain mental prédisposé. » Il apparaît donc justifié d'éviter d'entreprendre un traitement chez cette catégorie de malades, bien qu'il soit parfois peu aisé de les découvrir. Il n'en reste pas moins qu'il existe certaines observations où une recherche minutieuse de ces antécédents s'avère sans résultats, telle l'observation de Mach et Barrelet; dans les observations de Clark et Bauer, on ne note pas de passé pathologique, sauf quelques petits troubles dans les cas I, V, VI et X. On ne peut cependant déduire qu'il n'existait pas de troubles du comportement chez ces malades, car de tels troubles peuvent échapper à l'analyse la plus minutieuse, soit que le malade ou son entourage ne les réalisent pas, ou qu'ils soient cachés volontairement par le sujet, comme il arrive parfois.

Si l'on peut donc retenir un rôle certain de la constitution mentale, cette dernière a-t-elle une influence dans la forme clinique de l'état psychotique ? Rome et Braceland répondent par l'affirmative et insistent sur le fait que « la réponse psychotique due à l'emploi de la cortisone ou de l'A.C.T.H. est déterminée, pour la plus grande part, par l'organisation habituelle de la personnalité du malade; elle adopte un mode de réponse analogue à ceux utilisés à l'occasion de stress antérieurs au traitement. » Ils classent alors les troubles mentaux en quatre groupes, les deux premiers ne différant que par l'intensité des manifestations, et caractérisés surtout par les troubles de l'humeur et du comportement, le groupe 3 comprenant les réactions psycho-névrotiques, qui sont les réponses habituelles d'un organisme inadapté; le groupe 4 groupe les états psychotiques graves, « très variables selon l'organisation de la personnalité du malade ».

Cette classification, qui nous paraît un peu artificielle, n'explique pas comment, chez un même malade, on peut observer successivement un état dépressif, un état maniaque, et enfin un comportement schizophrénique. Enfin, toute thérapeutique est un « stress » pour l'organisme, et on ne peut refuser à la cortisone une action qui lui est bien particulière puisqu'elle seule déclenche ces complications mentales. Nous avons dit, et nous chercherons à le préciser ultérieurement, que l'on peut expliquer ce polymorphisme clinique en l'attribuant à un état confusionnel d'origine toxique, ce qui n'enlève nullement au terrain son rôle de facteur favorisant ou aggravant, que l'on retrouve à propos de l'alcoolisme, du rhumatisme cérébral et de bien d'autres affections.

Les mêmes auteurs soulignent aussi que « les réactions psychotiques ont tendance à apparaître chez des sujets qui, auparavant, avaient une stabilité psychologique à la limite ». Chez de tels malades, n'importe quel changement impliquant un degré différent d'adaptation vis-à-vis de la maladie ou de l'entourage, peut provoquer un état de déséquilibre se traduisant à la fois sur le plan somatique et psychologique, selon les possibilités de l'organisme pour se défendre contre les changements. Ainsi, l'introduction de cortisone dans un organisme en équilibre instable provoque un bouleversement endocrinien nécessitant un nouvel équilibre entre l'état présent et l'état antérieur; il en résulte un conflit biologique important dont le malade fait éventuellement les frais, même si les modifications se font dans le sens d'un retour à la normale. Et Rome et Braceland concluent : « A ce point de vue, la guérison brutale d'une maladie chronique, par exemple, a pour conséquences la perte non négligeable de bienfaits psychologiques acquis secondairement, grâce à la maladie; c'est un « stress » qui a autant d'importance qu'une chute de 50 p. 100 de la concentration du potassium dans l'apparition des troubles psychotiques graves. »

Ces différentes opinions permettent de conclure que le terrain sur lequel apparaissent les troubles mentaux de la corticothérapie surrénale est prédisposé par les affections psychiatriques antérieures, personnelles ou héréditaires. Les cas peu nombreux qui échappent à cette règle doivent être attribués à une recherche incomplète ou irréalisable des antécédents, ou il s'agit alors de sujets en état d'équilibre instable, apparemment adaptés, mais incapables de répondre au « stress » cortisonique et de créer un nouvel état neuro-endocrinien leur permettant une vie normale.

Peut-on expliquer cependant cette prédisposition uniquement par l'hérédité, sans tenir compte de la maladie qui bouleverse le terrain où elle s'installe ? Il nous faut envisager maintenant le rôle qu'elle est susceptible de jouer et délimiter sa part de responsabilité.

II. — LA MALADIE.

Elle retiendra assez peu notre attention, car nous ne saurions reprendre en détail les troubles psychiques que l'on a signalés au cours des différentes maladies qui ont été traitées par la cortisone. Nous avons déjà insisté sur ce sujet à propos de l'observation de M. Li..., en discutant l'éventualité d'une encéphalopathie addisonienne ou d'accidents psychiques hypoglycémiques; nous reviendrons, à propos de la pathogénie, sur les relations qui existent entre les troubles mentaux du syndrome de Cushing, du rhumatisme cérébral, et ceux de la corticothérapie surrénale.

Il est indiscutable que certaines maladies, telle la maladie de Libman-Sachs, la périartérite noueuse, peuvent déterminer, en dehors de toute thérapeutique, des symptômes psychiatriques, de même la maladie de Bouillaud; mais on ne peut nier, depuis l'entrée de la cortisone dans l'arsenal thérapeutique, l'augmentation importante des

cas publiés, en particulier dans des maladies comme la polyarthrite chronique évolutive, les dermatomyosites où ils sont signalés très exceptionnellement. Ainsi, Lemkan et ses collaborateurs ont étudié la fréquence des troubles psychonévrotiques qui surviennent dans une population donnée, tout en excluant ceux dus à la sénilité. Ils l'ont évaluée à 20 p. 1.000. Or, le pourcentage de ces mêmes troubles qui surviennent après les traitements à l'A.C.T.H. ou à la cortisone est proportionnellement beaucoup plus élevé pour des statistiques analogues. Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître le rôle joué par la cortisone et tendent peut-être à lui attribuer le rôle unique, alors que la maladie, autant que la constitution psychopathique, a une influence non négligeable. La plupart des affections ont une action directe ou indirecte sur les cellules nerveuses et le métabolisme cérébral : Van Bogaert parlait du tropisme du virus rhumatismal pour le mésocéphale, la maladie d'Addison perturbe les circuits électriques du cerveau... et toutes ces altérations constituent des points d'appel de l'action de la cortisone et entraîneront à nouveau de nouvelles modifications, dont certaines pourront expliquer les troubles mentaux que nous cherchons à comprendre.

Dans d'autres maladies, où le rôle de facteur allergique est certain, il semble logique d'admettre une probabilité plus grande de complications œdémateuses, d'œdème cérébral notamment, surtout s'il existe, comme nous le verrons, une action spécifique de la cortisone sur la circulation.

Enfin, la maladie exerce une action certaine sur la personnalité du malade; c'est ainsi que Harris et Christiansan ont pu établir un profil psychologique dans les maladies chroniques chez les sujets ayant subi une maladie physique, un accident ou une opération, et dont la guérison tarde à se produire. Ce profil correspond à un syndrome combinant des signes de la série dépressive et

hypochondriaque; or, il a été retrouvé chez des malades rhumatisants (Service du Professeur Coste), avant d'être traités par la cortisone, en utilisant le test M.M.P.I (inventaire multiphasique de la personnalité de Minnesota). Le profil est modifié d'ailleurs par la thérapeutique, et Delay, qui en a étudié les variations d'après une statistique portant sur onze malades, conclut que cette thérapeutique tend à améliorer le profil du M.M.P.I. en abaissant les tendances névrotiques, mais fait aussi apparaître des éléments de la série moriatique (euphorie, baisse légère des valeurs morales, tendances hypomaniaques); d'autre part, les modifications observées sont en rapport avec le profil pré-thérapeutique, l'A.C.T.H. tendant à niveler tous les scores au niveau moyen du sujet.

Les auteurs américains, notamment Brody, considèrent qu'à l'origine de la plupart des maladies qui sont améliorées par la cortisone, il existe des facteurs psychologiques et émotionnels qui, non seulement conditionnent le déclenchement de la maladie, aboutissant inéluctable de « situations de vie critiques » trop souvent renouvelées, mais qui expliquent aussi, une fois la maladie apparue, les nouvelles formes de comportement, en particulier au cours de la corticothérapie surrénale.

Après la constitution et la maladie dont nous avons envisagé les rôles respectifs, nous allons voir maintenant les différentes actions de la cortisone sur l'activité cérébrale. Si maladie et constitution font le « lit » des accidents psychiques de la cortisone, le rôle principal lui revient néanmoins, car, parmi les thérapeutiques employées, elle provoque seule, avec une fréquence qui dépasse la simple coïncidence, les troubles mentaux qui font l'objet de cette étude.

III. — ROLE DE LA CORTISONE.

Nous étudierons successivement les faits recueillis par l'expérimentation et l'observation clinique, et ensuite les théories pathogéniques qui en découlent. Nous n'avons pu, évidemment, reprendre l'étude de toutes les modifications que provoque l'injection de cortisone. Elles sont maintenant bien connues et ont fait l'objet de nombreuses mises au point. Nous voulons seulement préciser dans les lignes qui vont suivre, l'action particulière de la cortisone sur le système nerveux central et le métabolisme cérébral.

Les faits

Ils sont le plus souvent fragmentaires, mais permettent d'affirmer l'action de la corticothérapie sur le système nerveux.

A. — Données anatomiques

Elles sont empruntées surtout à l'expérimentation animale.

Modifications de l'hypothalamus : Castor et ses collaborateurs ont trouvé une chromatolyse des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus chez les rats soumis à la corticothérapie.

Modifications antéhypophysaires : Tuchmann et Duplessis, utilisant des rats blancs mâles, ont remarqué les faits suivants :

1° *Chez les animaux traités par l'A.C.T.H.*

Dans le groupe traité par de faibles doses pendant trente jours, les modifications hypophysaires sont très discrètes; les proportions cellulaires restent normales. Néanmoins, si les cellules éosinophiles paraissent à tout

point de vue normales, la taille des basophiles est généralement réduite. Les grandes basophiles sont rares et leur chromophilie est diminuée, témoignant d'une activité réduite.

Dans le groupe ayant reçu de fortes doses de corticotrope pendant cinq à dix jours, le nombre des cellules basophiles est indiscutablement diminué. La perte de la chromophilie est plus accentuée et de nombreux éléments sont complètement dégranulés.

On n'observe ni vacuolisation, ni dégénérescence hyaline. Les cellules éosinophiles présentent une faible dégranulation. Le nombre des chromophiles est faiblement augmenté aux dépens des basophiles; dans aucun groupe on n'a observé une réaction basophile, ni des modifications de Crooke comme celles décrites chez l'homme par Golden et ses collaborateurs.

2° *Chez les animaux traités par la cortisone.*

L'hypophyse est hypertrophiée et chromophile. L'aspect du lobe antérieur diffère cependant, car la majorité des basophiles est de taille moyenne et bien granulée. Les grosses basophiles à appareil de Golgi hypertrophié sont plus rares, et on n'observe qu'exceptionnellement des cellules présentant des dégénérescences cytoplasmiques hyalines. Les cellules éosinophiles sont bien granulées et présentent un aspect normal. Le nombre des cellules chromophobes est diminué par rapport à l'hypophyse des témoins.

Donc, pour les auteurs, l'injection de cortisone augmente la sécrétion d'hormone corticotrope au niveau de l'hypophyse, au contraire, l'A.C.T.H. en injection provoque une déplétion complète des cellules basophiles et freine la sécrétion d'A.C.T.H. endogène.

Chez l'homme, nous n'avons pu recueillir que deux cas de lésions hypophysaires.

Golden a constaté, après A.C.T.H. thérapie, une hyperplasie basophile pituitaire, avec modifications cellulaires de type Crooke.

Mahondeau, chez un état de mal mortel, après A.C.T.H. et cortisone, a trouvé à l'examen anatomo-pathologique, une prolifération des cellules basophiles de l'anté-hypophyse.

De ces faits, trop peu nombreux et disparates pour aboutir à des conclusions précises, on peut seulement déduire qu'il existe des modifications du complexe diencéphalo-hypophysaire à point de départ soit hypophysaire, soit thalamique.

B. — Données électro-encéphalographiques

1° *Expérimentales*

Les modifications de l'électro-encéphalogramme (E.E.G.) sont maintenant bien connues, au cours des traitements par la cortisone. S'agit-il d'une action propre de la cortisone ou est-ce une conséquence des modifications métaboliques qu'elle entraîne ? D'après Roger et Gastaut, la cortisone a une action élective sur les structures nerveuses centrales. Si elle modifie peu la fréquence et l'amplitude des rythmes de fond en dehors d'une discrète et inconstante accélération — ce qui ne lui donnerait pas de propriétés convulsivantes, tout au moins dans certaines conditions — par contre, elle entraîne une diminution considérable de la période réfractaire absolue du système neuronique, c'est-à-dire qu'il existe une accélération dans sa réponse à un stimulus donné. Il en résulte une augmentation du nombre des transmissions nerveuses, entraînant un état d'éréthisme psycho-moteur, ce qui pourrait, d'après les auteurs, expliquer l'état d'euphorie, l'agitation psycho-motrice, si souvent rencontrés dans la cortisonothérapie.

Woodbury et Sayers, de leur côté, ont constaté chez le rat que la cortisone augmente l'excitabilité cérébrale et la sensibilité à l'électro-choc. Peut-on expliquer ainsi les crises convulsives rencontrées au cours de cette thérapeutique ? A notre avis, elles ont une autre cause, cette hypersensibilité à l'électro-choc n'étant qu'une cause favorisante.

2° *Cliniques*

Sur le plan clinique, les modifications E.E.G. ont été souvent remarquées, et nous citerons quelques-uns des travaux qui s'y rapportent.

Hoefer et Glaser, étudiant les tracés E.E.G. chez quinze malades en traitement à l'A.C.T.H., constatent que les perturbations électriques apparaissent trois à cinq jours après le début du traitement, qu'elles augmentent d'intensité avec la longueur du traitement ou avec de fortes doses, mais qu'elles disparaissent avec retour à l'état antérieur, après arrêt de la thérapeutique. Sur les quinze malades étudiés, compte tenu des modifications causées par la maladie, ils trouvent :

Deux tracés inchangés, l'un n'ayant qu'un léger ralentissement;

Dans les treize autres cas, il apparaît des changements significatifs de degrés variables : réduction de l'amplitude, ralentissement de l'activité alpha, bouffées de rythmes lents.

Enfin, d'après ces auteurs, il ne semble pas possible d'établir de corrélation avec les doses thérapeutiques utilisées ou les modifications des électrolytes ou du sucre sanguin.

R. Debré et Mozziconacci étudient les altérations de l'E.E.G. chez soixante-quatorze enfants atteints d'affections diverses traités par l'A.C.T.H. et la cortisone. Dans trente-huit cas, ils constatent des modifications électriques, mais, tenant compte des altérations électriques anté-

rieures, constitutionnelles ou dues à la maladie, ils ramènent à vingt le nombre des sujets chez qui le traitement a eu une action déclenchante ou aggravante indéniable dans la genèse de ces accidents. Ils aboutissent aux conclusions suivantes :

a) La cortisone semble avoir une action plus altérante que l'A.C.T.H.

b) Les traitements longs causent plus facilement des altérations électriques que les traitements à fortes doses et de courte durée.

c) L'importance et la fréquence des altérations sont plus marquées s'il existe en outre des signes cliniques nets d'hypercorticisme (une fois sur deux au lieu de une fois sur cinq).

Enfin, Mlle R. Cloche et Azerad ont confirmé l'action heureuse de la cortisone sur les tracés altérés d'E.E.G. des addisonniens (*). A la différence de la D.O.C.A. qui, chez des malades équilibrés cliniquement, ne détermine aucune modification régressive nette, sauf une petite tendance à la stabilité, la cortisone provoque des modifications importantes dans l'aspect altéré du tracé : le rythme alpha normal tend à se rétablir, apparaissant dès le début du traitement, disparaissant avec lui ou quand on lui substitue un traitement à la D.O.C.A.

Le parallélisme entre les améliorations cliniques et E.E.G. s'oppose à la discordance des résultats dans le traitement à la D.O.C.A., où la disparition des signes cliniques n'influe pas sur les altérations électriques qui persistent.

Pour les auteurs, cette action plus complète et plus rapide de la cortisone pourrait s'expliquer par une stabi-

(*) Les modifications principales les plus fréquentes de l'E. E. G. dans la maladie d'Addison sont :

a) Le ralentissement du rythme de base avec possibilité de disparition du rythme α normal remplacé par une fréquence de 6 - 7 cycles secondaires assez souvent étendue à toutes les dérivations;

b) L'amplitude des tracés, plutôt supérieure à la normale;

c) La présence d'accidents lents et amples de caractère sporadique (ondes d'amplitudes modérées, isolées ou groupées), diffus ou prédominant, rendus plus nets par l'épreuve de l'hyperpnée.

lisation de la régulation du métabolisme des glucides, les perturbations de l'E.E.G. étant plus nettes chez les Addisonniens en état d'hypoglycémie et aussi dans les autres états hypoglycémiques.

Nous rappellerons aussi que chaque fois que des malades en traitement par la cortisone, suivis avec des E.E.G., ont présenté des troubles mentaux, les altérations électriques ont précédé les troubles et ont disparu avec eux. L'E.E.G. présente donc un intérêt incontestable pour suivre les malades sous corticothérapie. R. Debré, dans la publication que nous avons rapportée, conclut en effet : « La surveillance par E.E.G. des traitements prolongés s'avère importante, car le dépistage d'ondes lentes, ou de pointes ondes — au repos ou avec stimulation lumineuse intermittente — permet de prévoir l'apparition des crises convulsives et d'arrêter le traitement. » L. Michaux insiste aussi sur le rôle de l'E.E.G. dans la prévention des accidents psychiques de la corticothérapie.

L'influence de cette thérapeutique sur l'activité cérébrale (*) ne peut donc être négligée; si elle existe, il est

---

(*) Il est cependant difficile de se faire une opinion claire sur ces perturbations électriques, car les constatations cliniques ou expérimentales sont souvent divergentes.

Ainsi, Pine, Engel et Schwartz, sur 35 malades, trouvent l'apparition ou l'accentuation des anomalies seulement dans 4 cas, et sur 12 malades qui avaient un E. E. G. préalablement perturbé, ils trouvent 7 fois la disparition des ondes lentes.

Friendlander et Rottger, sur 16 malades traités par la cortisone, constatent eux aussi une augmentation de fréquence de l'alpha et une tendance à la normalisation. Il n'y a pas, d'après eux, d'abaissement signification du seuil des convulsions.

Shy, Brendler, Rabinovitch et Eachern, sur 12 malades traités également par la cortisone, n'ont trouvé d'anomalies ni pendant ni après le traitement.

Enfin, Thorn et Hoagland auraient constaté que les alternations provoquées par la cortisone seraient analogues à celles rencontrées dans la maladie d'Addison.

Pour expliquer ces contradictions, on peut expliquer l'action de la cortisone sur le tracé E. E. G. de la façon suivante :

1° Action pharmacodynamique, spécifique et immédiate sur les cellules électriques;

2° Action secondaire, retardée, due aux perturbations métaboliques (œdèmes, Na, K), d'où le polymorphisme des tracés expliqué par :

a) L'intrication de ces deux modes d'action;

b) La dominance de l'un sur l'autre;

c) Le moment d'enregistrement, immédiat ou tardif.

cependant difficile de l'expliquer et il paraît logique d'admettre à la fois une action particulière à l'A.C.T.H. et à la cortisone et le rôle joué par les perturbations métaboliques, en particulier pour comprendre les manifestations convulsives assez souvent observées.

C. — L'œdème cérébral

1° *Arguments cliniques.*

Les accidents œdémateux constituent aussi une complication bien fréquente des traitements par la cortisone. Ils peuvent se présenter sous deux aspects différents : tantôt ils apparaissent lentement, pour constituer un syndrome de Cushing expérimental, tantôt leur apparition est beaucoup plus brutale et se traduit par des accidents localisés très variables : Coste et Delbarre ont observé deux cas d'œdème aigu du poumon au cours d'un traitement par l'A.C.T.H. d'une maladie de Kahler et d'une polyarthrite chronique évolutive. Marchal, chez un homme de 66 ans atteint de leucémie lymphoïde, a noté aussi un œdème aigu du poumon.

Parmi ces accidents, l'œdème cérébral est particulièrement fréquent. Dans la statistique de Louyot, il existe, outre trois anasarques, un œdème cérébro-méningé. Perera, Elkinton et Thorn ont signalé des cas d'œdème cérébral. Dans une observation de Hoefer que nous avons rapportée, il semble s'agir aussi d'un œdème cérébral. C'est, à notre avis, l'explication la plus satisfaisante des crises convulsives observées, et son rôle dans la genèse des troubles mentaux, sur lequel nous reviendrons, ne doit pas être négligé.

Dorfmann rapporte trois cas d'état de mal épileptique chez des enfants traités par l'A.C.T.H.; il y avait une augmentation de l'albuminorachie.

Dans les observations que nous publions, on note à plusieurs reprises des crises convulsives; enfin, l'obser-

vation rapportée par Pasteur Valéry-Radot et ses collaborateurs est un exemple net des relations qui existent entre l'œdème cérébral et les crises convulsives.

« Il s'agit d'une jeune fille de treize ans qui constitue, au cours d'une première crise de rhumatisme articulaire aigu, une cardiopathie mitrale. Devant l'apparition de cette atteinte valvulaire et la persistance des signes infectieux, on entreprend un traitement à l'A.C.T.H. (50 mg. d'A.C.T.H. Armour en quatre injections).

« Pendant les cinq premiers jours, on n'observe aucun trouble, on note seulement une élévation discrète de la tension artérielle, qui passe de 11 - 8 à 12,5 - 9, et une augmentation de poids de 42,100 kg. à 43,200 kg.

« Brusquement, le sixième jour, douze heures après la dernière injection d'A.C.T.H., la jeune malade est prise de convulsions localisées, puis généralisées, qui se répètent à intervalles rapprochés; cet état de mal épileptique ne cède pas aux injections de gardénal sodique. Il existe des vomissements bilieux, une cyanose importante qui nécessite l'inhalation d'oxygène. A l'examen, l'enfant est dans un coma profond; les réflexes des membres inférieurs sont abolis, les cutanés plantaires normaux. Au fond d'œil, *stase papillaire bilatérale* avec veines très gonflées, surtout à gauche, et papilles à bords complètement flous. On pratique deux injections de sulfate de magnésie à 30 p. 100 (50 cm^3 en tout); après ce traitement, on observe un arrêt des convulsions, l'enfant demeure dans un coma toujours aussi profond, mais la tension artérielle s'élève à 16 - 9 et une crise d'O.A.P. ápparaît; une saignée de 250 cm^3 ramène la tension à 10 - 6 et la dyspnée disparaît peu à peu. Dans l'après-midi, l'état s'améliore, le coma est moins profond, la tension demeure à 10 - 8. L'enfant sort progressivement du coma et, le lendemain, après une nuit calme, elle semble revenue à l'état normal; il n'existe aucun signe neurologique.

« Au fond d'œil, la stase a complètement disparu; les bords des papilles sont devenus nets et les vaisseaux ont repris un calibre normal; à droite persiste seulement une petite suffusion séro-sanguine au croisement de la veine et de l'artère

temporale inférieure, seule trace de l'apoplexie de la veille.

« Dix jours après, la malade quitte le service, avec un état cardio-vasculaire normal cliniquement et électriquement. »

De cette observation, il faut donc retenir l'association d'un O.A.P. et d'un œdème cérébral vérifié au fond d'œil, avec modification du poids et de la tension chez une malade non soumise au régime déchloruré. Mais les auteurs font remarquer que l'A.C.T.H. utilisé était préparé à partir d'hypophyse totale; les accidents observés seraient peut-être dus alors à la vaso-pressine ou à l'hormone anti-diurétique de la post-hypophyse, qui ne sont pas complètement éliminées.

2° *Arguments expérimentaux.*

Nous n'avons eu connaissance que des travaux de H. Baruk, qui confirment l'action certaine et considérable de l'A.C.T.H. dans la détermination de l'œdème cérébral, et d'importantes perturbations de la circulation cérébrale. Cet auteur a pu filmer les différentes phases des troubles vasculaires cérébraux (gêne importante de la circulation de retour et œdème cérébral) chez le singe recevant 25 mg. d'A.C.T.H., et constater aussi cliniquement l'apparition de crises convulsives, de négativisme et d'une catatonie expérimentale. Il a constaté des faits analogues chez une femme traitée pour un R.A.A., qui a présenté une catatonie ayant duré six mois, et il interprète dans le même sens l'observation de Cathala que nous avons rapportée.

De ces données, il faut retenir :

a) La présence fréquente d'œdème cérébral pouvant s'extérioriser brutalement comme, dans l'observation ci-dessus, ou beaucoup plus discrètement : c'est ainsi que nous devons interpréter les constatations des malades se plaignant d'avoir la tête lourde, la vue brumeuse... Cause principale dans l'apparition de crises convulsives, il joue

certainement un rôle dans l'apparition des troubles mentaux.

b) L'importance des troubles circulatoires déterminés par l'injection d'A.C.T.H. Or, ceux-ci jouent un rôle de plus en plus reconnu dans la détermination des troubles psychiques. Etudiés par Abely et ses collaborateurs, par Baruk et ses élèves, ils sont difficiles à préciser et l'expérimentation en est très délicate. Mais un fait est certain, ils existent.

D. — Les perturbations métaboliques

Elles n'ont pas été l'objet d'études d'ensemble, et si on constate en clinique de nombreux signes qui annoncent de telles perturbations, il est bien difficile d'avancer quelle en est la véritable cause, traitement ou maladie. La plupart des constatations qui ont été faites l'ont été à propos d'observations isolées ou d'expérimentations trop peu importantes.

Ainsi, Alman et ses collaborateurs ont étudié l'action de l'A.C.T.H. sur le courant sanguin et la consommation d'oxygène au niveau des cellules cérébrales, mais ne peuvent aboutir à des conclusions valables puisqu'elles portent sur quatre observations seulement. Le seul fait à noter serait une petite diminution de la consommation d'oxygène...

Plus intéressante est l'étude de l'albuminorachie au cours de la corticothérapie. Dans plusieurs des observations rapportées, la ponction lombaire, jamais faite de façon systématique, a montré souvent une hyperalbuminorachie, d'ailleurs très variable. Elle a été retrouvée par Glaser et Merrit, qui l'ont étudiée chez une vingtaine de malades atteints de sclérose en plaques. Les variations de l'albumine rachidienne dans une telle maladie sont déjà difficiles à préciser, mais, cette réserve faite, les auteurs ont constaté des modifications de l'albuminora-

chie, sans parallélisme avec les modifications du tableau clinique d'ailleurs négligeables; fréquentes mais non constantes, se faisant le plus souvent dans le sens d'une augmentation, et indépendantes des modifications du taux des protéines sanguines; elles sont d'interprétation difficile, mais leur existence ne peut cependant être niée.

Mais il est évident que les perturbations métaboliques les plus importantes que l'on puisse constater doivent relever des propriétés spéciales de la cortisone, qui participe à la régulation du métabolisme protido-glucidique et dirige la distribution de l'eau dans l'organisme, avec la désoxycorticostérone, par son action sur le chlore, le sodium et le potassium. Or, nous ne pouvons connaître que très imparfaitement les modifications de ces ions; ainsi, le dosage du potassium sanguin ne permet pas de savoir comment se comporte le potassium intra-cellulaire, et ce dernier joue un rôle capital dans les modifications électro-encéphalographiques et dans l'œdème cérébral. D'après Lichtwitz, la cortisone agirait, non seulement sur la réabsorption hydrosodique au niveau du rein, mais aussi sur les cellules elles-mêmes en modifiant leur pouvoir osmotique, et sur l'hormone diurétique de la post-hypophyse par action sur le système supra-optique post-hypophysaire. Cette activité si complexe n'est pas encore assez précisée et on ne peut en tirer de conclusions valables; néanmoins, sur le plan clinique, on constate fréquemment des modifications liquidiennes : apparition d'œdème, facies lunaire... avec souvent augmentation de poids, mais pas obligatoirement, comme s'il n'y avait alors seulement qu'un transfert liquidien. Clark et Bauer notent ainsi, dans quatre observations, une relation entre l'apparition des troubles mentaux et l'augmentation maximum du poids, mais dans les épreuves biologiques, ils ne remarquent pas d'altérations importantes. Rome et Braceland écrivent de leur côté : « Il n'y a pas de corrélation probante entre les modifications métaboliques mises en évidence et le syn-

drome psychiatrique qui leur est associé. Cependant, on a noté chez certains malades atteints de maladies diverses une accentuation des symptômes psychiatriques semblant coïncider avec des changements assez marqués dans la balance électrolytique. »

Les études biologiques que LAURAS rapporte dans sa thèse ne sont pas concluantes : les variations métaboliques sont inconstantes et irrégulières et il ne peut établir une corrélation entre leur apparition et celle des troubles mentaux.

Après cette revue rapide des modifications provoquées par la cortisone, nous envisagerons les hypothèses proposées, s'appuyant tant bien que mal sur les constatations cliniques ou métaboliques, pour expliquer les troubles mentaux.

Théories pathogéniques

Elles tentent d'expliquer l'action de la cortisone sur le système nerveux central. Nous en retiendrons trois.

a) *L'hypokaliémie :* Elle a été mise en cause par RANSONOFF. Cet auteur appuie cette conception sur trois observations où les troubles psychiques suivaient assez fidèlement les variations du potassium sanguin, et guérirent après retour de celui-ci à la normale. Par ailleurs, MAC QUARRIE a rapproché pareils faits d'un cas analogue qu'il a observé au cours d'une maladie d'Addison.

b) *L'hypercorticisme :* L'apparition fréquente des symptômes de la maladie de Cushing a autorisé certains auteurs à voir dans les troubles mentaux de la corticothérapie des troubles analogues à ceux rencontrés dans le syndrome de Cushing. Mais il faut reconnaître que les modifications psychiques apparaissent souvent avant que le syndrome cushingoïde ait pu s'installer. On peut noter aussi que l'organisme a le temps de s'adapter progressivement aux perturbations métaboliques croissantes dans

une maladie de Cushing spontanée, tandis que dans un Cushing expérimental, l'organisme n'a pas le temps de s'adapter au « stress » violent que cause la corticothérapie; et ce manque d'adaptation expliquerait l'apparition de troubles mentaux, comme s'il y avait un véritable conflit entre la personnalité endocrinienne antérieure et la nouvelle brutalement créée.

Mais il faut retenir que les troubles mentaux peuvent apparaître sans aucun signe d'hypercorticisme ou qu'ils peuvent régresser alors que le syndrome de Cushing continue à évoluer. On peut aussi discuter l'origine de ce syndrome, car s'il constitue une entité clinique bien définie, on ne peut lui trouver une origine certaine : est-elle surrénale, hypophysaire ou diencéphalique ? Cette diversité dans l'étiologie de ce syndrome peut expliquer peut-être le polymorphisme clinique des états psychiatriques engendrés au cours de la maladie de Cushing. Mais on doit cependant reconnaître que, la plupart du temps, ces états ont un air de famille retrouvé par de nombreux auteurs (Oldenberg, Parsiian, Brauer, Bergouignan), dont les principaux éléments sont les tendances dépressives, le désintérêt, l'affaiblissement mnésique, l'asthénie et la labilité affective. Ces troubles ne dominent pas la scène clinique, évoluent sans paroxysmes et ne peuvent être assimilés à ceux que nous avons publiés au cours des traitements par la corticothérapie. Certes, Rimbaud et ses collaborateurs ont publié deux observations de maladie de Cushing avec troubles confuso-oniriques, rappelant nos observations; ces troubles ne peuvent cependant être rapportés à la maladie de Cushing, car ils sont apparus au cours de radiothérapie hypophysaire, et dans un des cas, le sujet présentait en plus un phlegmon rétro-angulo-maxillaire qui devait provoquer une septicémie mortelle; à notre avis, il faut attribuer à la radiothérapie l'apparition de ces états psychotiques, car elle détermine un œdème de la région irradiée — image de la préréaction

radiothérapique de Béclère — susceptible d'expliquer, non seulement la genèse, mais aussi l'évolution de la psychose ainsi déclenchée. Enfin, dans un cas de confuso-démence associé à une maladie de Cushing, rapporté par Boitelle, il s'agissait en réalité d'une volumineuse tumeur cérébrale.

Si on ne peut donc expliquer par la création expérimentale d'un syndrome de Cushing les complications mentales rencontrées dans les traitements par la Cortisone, Coste a cherché cependant à les expliquer en invoquant un hypocorticisme succédant à une hyper-activité surrénale, ayant constaté que l'apparition des troubles psychiques se fait surtout après l'arrêt de la thérapeutique : hypocorticisme « relatif », car il existe cliniquement des signes d'hypercorticisme. Mais Rome et Braceland expliquent assez justement que si les troubles apparaissent après le traitement, il s'agit en réalité d'un arrêt déterminé par le comportement du malade et qu'il ne peut suffire à enrayer immédiatement le processus psychotique en formation.

c) *L'œdème cérébral.* — Il n'est pas douteux qu'il existe à la fois des troubles du métabolisme du potassium et des signes, cliniques et biologiques, rappelant le syndrome de Cushing. Mais cela ne permet pas de voir en eux seulement la cause première des troubles mentaux étudiés. Il nous paraît plus intéressant d'attirer l'attention sur le rôle de l'œdème cérébral dont nous venons de souligner l'importance et la fréquence; s'agit-il d'un œdème causé par l'action propre de la cortisone ou n'est-il, comme nous le pensons, que la conséquence ou l'aboutissant des altérations métaboliques que nous avons envisagées ? Son rôle nous apparaît comme fondamental; nous avons exposé auparavant quelques arguments cliniques et expérimentaux que nous allons confirmer par d'autres exemples.

Les observations de Rimbaud et Serre rentrent dans le cas de troubles mentaux dus à un œdème cérébral provo-

qué par la radiothérapie hypophysaire, comme nous l'avons expliqué précédemment.

Coste et Lequesne ont présenté à la séance du 11 juin 1952 de la Ligue Française contre le Rhumatisme l'observation d'une jeune fille de 17 ans atteinte de rhumatisme articulaire aigu avec péricardite. Les tentatives de traitement cortisonique ont engendré à deux reprises des troubles psychiques importants qui ont imposé la suppression du médicament. Une troisième tentative faite avec l'association de sulfate de magnésie intraveineux put être poursuivie plus d'un mois, jusqu'à la guérison apparente du R.A.A. et la résorption de la péricardite sans le moindre incident psychique. Or, le sulfate de magnésie a une action élective sur l'œdème cérébral, comme le vérifie son activité thérapeutique dans le *delirium tremens*.

A cette même séance, ces auteurs ont publié encore un nouveau cas de crises convulsives au cours d'une corticothérapie. Nous avons déjà dit, sans nier l'action certaine de la cortisone sur les cellules cérébrales, le rôle incontestable de l'œdème cérébral au cours de ces manifestations épileptiques.

Il nous a semblé aussi intéressant de rapprocher les troubles mentaux rencontrés au cours du rhumatisme articulaire aigu et ceux de la corticothérapie. Il existe en effet une certaine analogie clinique entre les états psychiatriques observés, notamment d'après les observations de Cathala, Friedmann, Targowla avec ceux que nous étudions. Ces auteurs insistent sur le polymorphisme de la symptomatologie, sur l'élément confusionnel et sur une forme particulière, « le délire de mort », qui permet, quand il est primitif, d'évoquer la possibilité d'un rhumatisme cérébral, et que l'on retrouve assez souvent dans nos observations. La fréquence de ces troubles est à peu près la même dans ces deux types d'affections.

Or, les troubles psychiques du rhumatisme cérébral sont dus, très certainement, à un œdème cérébral, si l'on en croit

Ollivier et Ranvier, qui ont étudié le cerveau de sujets morts au cours de cette maladie. Ils concluent en effet « qu'il existe une congestion méningo-encéphalique diffuse avec œdème et anémie; les vaisseaux corticaux sont dilatés, les espaces sous-arachnoïdiens et lymphatiques sont distendus par une sérosité riche en leucocytes et en cellules endothéliales desquamées. La substance blanche présente souvent un piqueté hémorragique. Il existe également une dilatation des capillaires. Les examens de dégénérescence cellulaire ne semblent être que de simples éléments réactionnels : il s'agit donc d'un œdème cérébral inflammatoire ». Par ailleurs, Winkelmann et Eckel trouvent des lésions variables qui répondraient, selon le cas, à une encéphalite toxique, une encéphalite hémorragique ou une méningite. Nous n'avons pas retrouvé d'études d'ensemble des lésions cérébrales dues à la cortisone, mais il importe de signaler dans les deux affections envisagées, l'identité de l'atteinte du diencéphale.

Nous avons déjà énoncé les faits qui affirment l'action de la cortisone sur l'hypophyse et l'hypothalamus; nous n'y reviendrons pas. Signalons cependant qu'il existe dans la région paramédiane de l'hypothalamus antérieur (noyau paraventriculaire), un centre excito-sécréteur de l'hormone corticotrope (Hume) sous la dépendance du taux de cortisone dans l'organisme.

En ce qui concerne le rhumatisme articulaire aigu, Van Bogaert et Mage, Warembourg et Lainé ont attiré l'attention sur le syndrome neuro-végétatif, l'attribuant à une atteinte méso-céphalique, centre des fonctions neuro-végétatives : « Nous inclinons à croire, écrit Van Bogaert, que le syndrome neuro-végétatif du R.A.A. et peut-être ses troubles endocriniens traduisent un dysfonctionnement toxi-infectieux des centres végétatifs mésocéphaliques ».

Ces différentes constatations pemettent de penser qu'il existe une fragilisation du complexe diencéphalo-hypophysaire d'ordre anatomique et peut-être en plus consti-

tutionnelle, car, dans le rhumatisme cérébral comme dans la corticothérapie surrénale, ainsi que nous l'avons vu, les troubles mentaux apparaissent surtout chez des sujets surmenés, mal adaptés ou tarés. Le diencéphale est donc particulièrement désigné pour ressentir les effets du « stress » cortisonique, et cela explique ainsi la symptomatologie clinique et aussi l'action bénéfique de la thérapeutique de choc si elle est nécessaire. Ces effets indéniables de la cortisone, agissant sur un diencéphale lésé par la maladie ou par elle-même, seraient explicables, d'après Swingle, Ramey et Levine, par l'action particulière de ce médicament sur les vaisseaux : la cortisone, et non la désoxycorticostérone, en injections ou en applications locales, agirait sur la paroi des vaisseaux et plus spécialement sur les muscles lisses des artérioles, interdisant la réponse vaso-constrictive à une excitation vaso-dilatatrice.

Tous ces faits concourent à admettre la genèse possible d'un œdème de la région diencéphalo-hypophysaire localisé, qui peut s'étendre à tout l'encéphale pour des raisons qui nous échappent, et déterminer les crises convulsives. A propos de son observation, Cathala pense que l'A.C.T.H. est susceptible de provoquer des modifications de la circulation cérébrale, une sorte d' « encéphalite hémo-dynamique », et à propos de ce jeune malade, H. Baruk voit dans les troubles mentaux de la corticothérapie une nouvelle confirmation à ses travaux sur les troubles psychiques d'origine circulatoire, qu'il avait constatés auparavant avec l'insuline, la folliculine; dans cette même voie, Abely et Lainé ont étudié les modifications de la circulation cérébrale, en particulier le balancement et l'opposition entre les vascularisations corticale et diencéphalique; il est encore trop tôt pour déposer des conclusions définitives, mais sans demander aux faits autre chose que ce qu'ils nous montrent, nous pensons que la cortisone provoque une encéphalo-toxicose amenant des perturbations vasculaires et l'apparition d'un œdème cérébral, qui sont

une raison suffisante pour comprendre les accidents psychiques que nous avons constatés et qui sont ainsi justiciables de la thérapeutique habituelle de l'œdème cérébral.

Ce mode d'agir de la cortisone sur le cerveau ne semble d'ailleurs pas lui être particulier, car de nombreux médicaments (streptomycine, chloromycétine) ont pu provoquer aussi des troubles psychiques. Tous ces produits seraient susceptibles de réaliser une « encéphalopathie réactionnelle » (Thiebault et Taptas), celle-ci étant « un syndrome exprimant la réaction du cerveau ou de la méninge à des perturbations vaso-motrices excessives avec modifications de la perméabilité capillaire, consécutive à des agressions morbides non spécifiques qui surprennent un terrain prédisposé par un déséquilibre neuro-endocrino-vasculaire, ou bien qui provoquent ou aggravent ce déséquilibre. »

CHAPITRE IV

A. C. T. H. ET CORTISONE EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

L'extension progressive de l'emploi de la cortisone à toutes les branches de la médecine devait faire prévoir son utilisation chez les malades mentaux. A vrai dire, il semble paradoxal d'employer un médicament qui rend « fou » chez des sujets qui le sont déjà, mais cet argument ne saurait retenir les thérapeutes, qui n'hésitent pas, pour obtenir une guérison, à utiliser les méthodes les plus contradictoires. Les Américains ont, les premiers, utilisé cette nouvelle thérapeutique en psychiatrie, et ce sont surtout leurs conclusions que nous rapporterons, car nous n'avons pas eu connaissance de publications françaises à ce sujet. Si les travaux publiés sont nombreux, il faut reconnaître qu'il est assez peu aisé de se faire une opinion valable et de quelque utilité en pratique psychiatrique; les résultats contradictoires peuvent s'expliquer pour diverses raisons, dont nous dirons les principales.

1° Le nombre des sujets étudiés est souvent trop peu important et on ne peut étendre les résultats de quelques-uns à tous les autres malades.

2° Certains malades sont classés dans telle catégorie par les uns, dans telle autre par les autres; il est impossible alors de comparer des études différentes.

3° De nombreuses études comparatives ont été faites entre les sujets dit normaux, les névrosés et les malades mentaux. Une telle classification est nécessairement artificielle; s'il existe des critères permettant d'affirmer la folie, la définition du « normal » est encore à trouver. Que dire alors de la distinction faite entre psychoses et névroses !

Ces réserves faites, il ressort cependant que la découverte et l'utilisation de la cortisone n'est pas dépourvue d'intérêt en psychiatrie, et nous allons envisager les recherches qui, d'après nos lectures, retiennent l'attention des expérimentateurs et des cliniciens. A l'heure actuelle, le manque de recul, l'insuffisance des moyens biologiques, ou la difficulté de leur application courante, ne permettent encore aucune conclusion définitive, mais au moment où les théories de SELYE envahissent aussi le domaine de la psychiatrie, il n'est pas inutile de faire le bilan des découvertes récentes et pour ce, nous examinerons successivement :

— le test de Thorn en psychiatrie;
— les méthodes de choc et la sécrétion d'A.C.T.H.;
— les résultats de la thérapeutique cortisonique en clinique psychiatrique.

I. — LE TEST DE THORN EN PSYCHIATRIE.

L'intérêt de ce test ne pouvait échapper à l'attention des psychiatres, qui constataient souvent des associations endocrino-psychiatriques, sans pouvoir les analyser par des méthodes biologiques d'exécution courante. L'importance de la glande surrénale avait déjà été soulignée par ABELY, qui préconisait déjà une thérapeutique par le Syncortil, des états anxieux ou psychasthéniques; il était logique de chercher à expliquer par la mesure de la réactivité surrénale, certains échecs de cette thérapeutique pour des cas cliniquement identiques, et enfin, de

savoir le rôle possible de la glande surrénale dans la genèse ou l'évolution des affections psychiatriques. Pour des raisons théoriques, sur lesquelles nous reviendrons, nous distinguerons, d'une part les résultats obtenus avec le test de Thorn à l'A.C.T.H. (test n° 1) et le test de Thorn à l'adrénaline (ou à l'adrénochrome), ou test n° 2.

A. — Le test de Thorn n° 1

Pincus et Hoagland, qui ont étudié, les premiers, la valeur de la glande surrénale dans les affections mentales, concluent : « 50 % des malades schizophrènes présentent une réponse anormale ».

Dans un autre travail, ils comparent la réactivité surrénale chez soixante-douze sujets (trente-six sujets normaux et trente-six sujets atteints d'affections psychotiques variables), au moyen de tests variés (A.C.T.H., injection de glucose), et concluent de façon ferme à un état d'hypo-adrénalinisme chez les sujets psychotiques.

Gildéa constate que la réponse des schizophrènes au test de Thorn est normale.

Enfin, Altschule et Promisel, devant ces résultats discordants, ont entrepris une nouvelle étude comparative de la capacité réactionnelle des surrénales entre des schizophrènes et des maniaco-dépressifs d'une part, des sujets normaux ou considérés comme tels, ou seulement névrotiques, d'autre part. Voici leurs conclusions : « Il semble clair que, chez les malades atteints de schizophrénie ou d'états mélancoliques de durée quelconque, la réponse du cortex surrénal à certains « stress » ou à l'injection d'A.C.T.H., n'est pas diminuée comparativement aux changements observés chez les sujets non psychotiques. Il est possible, cependant, que dans les psychoses, les malades présentent des variations exagérées de leur métabolisme, en particulier dans le métabolisme des hydrates de carbone (élargissement important de la surface du triangle d'hyperglycémie). »

B. — Le test de Thorn n° 2

Si le test de Thorn à l'A.C.T.H. est logique, physiologique, et permet d'avoir une notion exacte de l'état de la glande surrénale, le test de Thorn à l'adrénaline, qui prétend explorer, non seulement le cortex surrénal, mais surtout le dispositif diencéphalo-hypophysaire qui permet la sécrétion d'A.C.T.H., est d'interprétation très délicate en pratique, ce qui lui enlève une grosse part de son intérêt, malgré sa facilité d'exécution et son prix de revient peu onéreux, et limite ses applications cliniques. Proposé par les uns, critiqué par les autres, il est cependant nécessaire de préciser son utilité, car certains auteurs voient en lui un moyen de choix pour explorer hypothalamus, hypophyse et cortex surrénal. Or, des travaux consacrés à son étude, on peut retenir les constatations suivantes :

a) La chute des éosinophiles est notable et comparable à celle du test à l'A.C.T.H.; mais, chez trois addisonniens étudiés par Coste, alors que l'A.C.T.H. a provoqué une augmentation des éosinophiles, le test n° 2 détermine une chute aussi importante que la chute moyenne observée chez des sujets non atteints cliniquement d'insuffisance surrénale : « Il faut donc faire toutes réserves quant à la valeur du test de Thorn-adrénaline intramusculaire pour le diagnostic des affections surrénales. » (Coste).

b) Après l'injection d'A.C.T.H., l'hyperuraturie est pratiquement toujours manifeste et parfois considérable, « macroscopique ». Avec l'adrénaline, l'hyperuraturie est inconstante, et statistiquement, elle est négligeable, ce qui motive de nouveau toutes réserves quant à la valeur du test métabolique Thorn-adrénaline intramusculaire.

Ces faits, sur le plan pratique, mènent à refuser ou à adopter avec la plus extrême réserve une valeur certaine pour ce test dans l'appréciation du fonctionnement du couple métabolique hypophyso-surrénal.

De Gennes confirme ces résultats et écrit : « Alors que les modifications hématologiques et biologiques sont à peu près nulles avec l'A.C.T.H. chez des malades addisonniens, au contraire, le test à l'adrénaline provoque, malgré la profonde atteinte des cortico-surrénales, une réponse qui rappelle en tout point celle obtenue chez les individus dont la surrénale est normale. C'est dire que l'épreuve du test de Thorn n° 2 ne peut être retenue en tant que test d'activité cortico-surrénale. » L'action éosinopénique de l'adrénaline n'est, en effet, nullement spécifique; elle peut être obtenue avec de nombreux produits (insuline, acide ascorbique, testostérone), avec une diminution des éosinophiles seulement moins importante. Enfin, cette action peut s'exercer chez l'animal hypophysectomisé, donc sans sécrétion possible d'A.C.T.H. et même en l'absence de tissu cortico-surrénal (*); donc elle ne se fait pas par la voie surrénalienne. Pour l'expliquer, de Gennes fait intervenir les propriétés sympathicomimétiques de l'adrénaline, mais cela ne semble pas acquis, car Perrault a pu obtenir les mêmes réponses biologiques avec l'adrénochrome, dérivé oxydé de l'adrénaline, ayant perdu toute action sympathique.

L'action de l'adrénaline peut donc s'expliquer par plusieurs mécanismes :

a) L'adrénaline peut agir directement sur l'antéhypophyse et provoquer une libération d'A.C.T.H.

b) Elle peut déterminer une chute du taux d'hormone corticale dans le sang, cette « hypocortinémie » amenant une sécrétion réactionnelle d'A.C.T.H.

c) Il peut s'agir d'une action directe de l'adrénaline sur le cortex avec libération immédiate d'hormones corticales.

d) Enfin l'adrénaline a une action directe sur les éosinophiles eux-mêmes.

(*) Hungerford, au contraire, aurait montré que, chez l'animal surrénalectomisé, il n'y a pas de réponse positive, le nombre des éosinophiles n'étant pas modifié. (*Proceedings of the Soc. for exper. Biol. and Med.*, 1949, 70, n° 2, pp. 356-358.)

D'après Speirs et Meyer, plusieurs de ces mécanismes peuvent jouer simultanément, et il apparaît donc difficile de voir dans le test de Thorn n° 2, un moyen d'exploration de la voie neuro-hypophyso-corticale.

Il en résulte que la portée des travaux de Rigal et ses collaborateurs sur l'intérêt du test de Thorn n° 2 en psychiatrie se trouve singulièrement limitée; leurs constatations n'en restent pas moins intéressantes en ce qui concerne les variations de ce test, en fonction de l'évolution de la maladie ou de la thérapeutique, et nous y reviendrons par la suite.

Que peut-on conclure de ces études sur le rôle du test de Thorn en clinique psychiatrique ? Nous allons exposer les résultats qui paraissent à peu près acquis à l'heure actuelle.

1° *L'hypoadrénalinisme des états schizophréniques.*

Il paraît à peu près certain et on peut expliquer les divergences statistiques, en particulier les résultats de Hoagland et Pincus, qui trouvent seulement 50 % de réponses cortico-surrénales anormales pour les raisons suivantes :

— Les malades dits « schizophréniques » ne le sont pas nécessairement; de nombreux états psychiatriques se présentent en clinique sous forme de comportement schizophrénique, et seule l'évolution permettra d'infirmer ou d'affirmer de tels diagnostics, sans pouvoir être toujours catégorique.

— Chez les vrais malades « schizophréniques », il faut distinguer différentes étapes de la maladie :

a) La phase d'installation de la psychose;

b) Le stade de la psychose passée à la chronicité.

Dans la première étape, il existe de nombreux troubles psychiques et somatiques : amaigrissement, asthénie, perte d'appétit, troubles des règles, alors que pendant la phase chronique, l'état somatique est amélioré et le malade est

installé dans sa maladie pour y durer. On conçoit que des examens biologiques, au cours de ces étapes, ne puissent être similaires. Aux bouleversements de la première étape, où le cortex surrénal participe nécessairement, fait suite une période de calme avec retour à un état physique normal et installation d'un nouveau comportement dominé par l'autisme, l'indifférence, le détachement du réel. C'est à cette période qu'il existe un hypoadrénalinisme, et PERRAULT et FRIEDLANDER l'expliquent par les deux hypothèses suivantes :

1° La première suggère qu'il existe une hypersécrétion prolongée du cortex surrénal, alors que le sujet est soumis à des « stress » sévères avant et pendant l'installation de la psychose. Il en résulte un épuisement du cortex, d'où son impossibilité à répondre, par la suite, à une nouvelle sollicitation.

2° La seconde hypothèse voit dans l'apparition de la psychose, un mécanisme de protection, éloignant le malade de la réalité et lui évitant ainsi les « stress », si bien que la glande surrénale n'étant plus jamais sollicitée, le niveau de réaction s'abaisse, entraînant un hypoadrénalinisme. Sur sept malades suivis depuis leur entrée à l'hôpital, les auteurs ont constaté une augmentation de la sécrétion surrénale (suivie par le dosage des dix-sept céto-stéroïdes) chez six d'entre eux; parmi ces derniers, cinq ont présenté en même temps une amélioration clinique et quatre ont pu bénéficier d'une sortie d'essai.

2° *Valeur diagnostique et pronostique du test de Thorn.*

Elle est à confirmer par des études plus nombreuses, mais il faut signaler que RIGAL a constaté dans deux cas que le test de Thorn a eu raison contre la clinique. Dans un cas, il s'agissait d'une femme présentant un aspect de mélancolie stuporeuse, avec un test de Thorn normal; l'évolution a montré qu'il s'agissait d'un état hystérique;

dans l'autre cas, un jeune sujet considéré comme hystérique, avait une réponse franchement anormale au test. L'évolution s'est faite, par la suite, vers une psychose dissociative avec interprétation et délire hallucinatoire. Malgré ces faits, on ne saurait adapter sans réserves, en psychiatrie, la conclusion de Marcel PERRAULT au sujet du test de Thorn en médecine générale, « ce qui est le plus intéressant, c'est que lorsqu'il y eut des discordances entre le test de Thorn et l'impression clinique, l'évolution trancha toujours en faveur du test ».

Il semble donc qu'on puisse trouver un argument supplémentaire dans la distinction des états névrotiques des états psychotiques. RIGAL constate que ce sont toujours dans les état thymiques douloureux que les réponses sont les plus anormales : non seulement il n'y a pas chute du nombre des éosinophiles, mais, au contraire, une augmentation parfois importante.

Dans la manie, la réponse est normale ou sensiblement.

Dans les états constitutionnels, névrotiques, hystériques, les réponses sont sensiblement normales.

Le test de Thorn est susceptible de fournir ainsi des précisions pour le pronostic de la maladie. C'est ainsi que dans la schizophrénie, un état d'hypoadrénalinisme (*) sous-entend la persistance de l'état chronique, et qu'une amélioration de la sécrétion surrénale peut laisser présumer une amélioration clinique. RIGAL et ses collaborateurs ont noté, chez des malades traités par électro-chocs, une amélioration du test parallèle à l'amélioration clinique et à la guérison. Il confirme l'intérêt pronostic de ce test par l'observation de cet état mélancolique que nous croyons utile de rapporter.

« Test de Thorn n° 2 avant traitement, en plein état mélancolique : + 219 p. 100 d'augmentation des éosinophiles. Au

(*) RIGAL constate que les réponses anormales se voient au début de la maladie et que le passage à l'état chronique est signé par le retour à l'état normal du test de THORN, mais note aussi, à propos d'un cas, le parallélisme entre l'évolution clinique et le test de THORN.

premier choc, grosse amélioration clinique, et après deux électro-chocs, la malade paraissait pratiquement guérie. Devant un résultat aussi rapide, malgré notre règle de ne jamais faire de série de moins de six électro-chocs, nous la laissons sortir après cinq chocs, la consolidation paraissant suffisante. Test de Thorn au moment de la sortie : chute des éosinophiles — 18 p. 100 seulement. Moins de quinze jours après, à notre surprise, cette malade nous était ramenée pour une rechute. »

Ces différentes constatations permettent de voir dans le test de Thorn un test biologique utile en psychiatrie comme en médecine générale. Cet examen devrait même être indispensable si, comme le prétendent Hoagland et Pincus, la valeur de la capacité réactionnelle de la glande surrénale permet de prévoir le rôle thérapeutique des méthodes de choc. D'après ces auteurs, cette thérapeutique sera d'autant plus efficace que le cortex surrénal sera plus riche en possibilités de réponse, et ils expliquent l'échec de ces méthodes chez les schizophrènes, du fait de leur hypo-surrénalisme.

Cette explication ne saurait être acceptée sans réserve, mais, si elle était vérifiée, elle justifierait les conceptions thérapeutiques de certains, qui tendent à remplacer les méthodes de choc par des injections d'A.C.T.H. Une telle conséquence mérite d'être prise en considération et nous allons maintenant comparer les effets biologiques de l'électro-choc et de l'A.C.T.H.

II. — LES MÉTHODES DE CHOC ET LA SÉCRÉTION D'A.C.T.H.

Les études qui cherchent à mettre en parallèle les méthodes de choc et la sécrétion d'A.C.T.H. sont à l'honneur, et Delay a tenté une mise au point des connaissances actuelles dans son rapport : « Choc et réaction d'alarme », à l'occasion du centenaire de la « Société Médico-Psychologique ». Nous allons essayer de dégager

les points essentiels qui permettent d'identifier (ou de séparer) l'action thérapeutique de l'électro-choc (*) à une simple libération d'A.C.T.H., ou d'en faire une méthode thérapeutique véritablement originale.

Il existe dans l'évolution du syndrome humoral de l'électro-choc deux phases bien étudiées par Delay et Soulairac, à savoir : le syndrome sympathique (phase adrénalinique avec leucocytose, hypertension, hyperglycémie, acidose), qui est identique à la première phase de choc de la réaction d'alarme.

Une deuxième phase, qui présente les mêmes manifestations biologiques que celles de la phase de contre-choc : lymphopénie, avec éosinopénie, augmentation du rapport acide urique-créatinine et de la sécrétion urinaire des hormones céto et oxycortico-stéroïdes (Altschule, Hoagland, Malamud, Pincus et Delay).

Ces réactions caractérisent la mise en branle de mécanismes hypophyso-surrénaux, puisqu'elles peuvent être reproduites par une injection de 25 mg. d'A.C.T.H.; Hoagland et Pincus estiment qu'un électro-choc correspond à la sécrétion de 100 mg. d'A.C.T.H., et cette analogie entre les conséquences de l'électro-choc et la libération d'A.C.T.H. trouve une confirmation dans les expériences de Hirch, qui a pu reproduire chez des souris multi-choquées, des arthrites, des lésions de périartérites noueuses, des hémorragies gastro-intestinales, comme si l'électro-choc pouvait déclencher des manifestations qui rentrent dans le cadre des maladies de l'adaptation de Selye.

Doit-on, cependant, considérer l'électro-choc comme une méthode un peu particulière de libération d'A.C.T.H. endogène, et semble-t-il logique de limiter peu à peu ses

(*) Nous nous intéresserons surtout à l'électro-choc, car il a été non seulement le plus étudié, mais aussi, comme le montre Delay, parce que les autres méthodes de choc (encéphalographie gazeuse, anoxémie-cardiazol, mais non l'insuline) donnent lieu à des manifestations biologiques identiques (J. Delay : Méthodes biologiques en psychiatrie. Masson, 1950).

indications en lui substituant l'A.C.T.H., plus facile à administrer ? Si cela doit être, on ne peut, pour l'instant, malgré l'avis de certains, le considérer comme une acquisition faite de la thérapeutique psychiatrique, car de nombreux arguments militent en faveur d'une action complexe du choc électrique, le chaînon hypophyso-surrénal étant intéressé, mais au même titre que les autres, avec peut-être une action élective.

Disons tout d'abord qu'il serait paradoxal d'établir un traitement à l'A.C.T.H. chez des sujets qui présentent des troubles psychiques et sont justiciables d'électro-chocs, alors qu'il est démontré par l'expérience que ce sont ces malades-là qui doivent, plus que tous autres, faire les frais de complications mentales : dans les pages qui vont suivre, nous trouverons une confirmation de cette restriction de l'emploi de l'A.C.T.H. dans le traitement de maladies mentales.

Si le rôle de l'A.C.T.H. est démontré dans le déclenchement du syndrome humoral de l'électro-choc, il ne faut pas oublier que ce syndrome qui, pour DELAY, joue un rôle essentiel dans l'efficacité thérapeutique, n'est pas isolé et qu'il s'y ajoute de nombreux éléments, en particulier le travail musculaire et la perte de conscience. Nous ne pouvons nous y étendre, mais nous signalerons seulement que le travail musculaire (*) joue un rôle non négligeable dans le syndrome humoral et dans la libération d'A.C.T.H.; il entraîne des modifications métaboliques particulières (hyperprotidémie, augmentation de l'acide pyruvique dans le sang), qui contribuent à former le syndrome humoral, dont nous n'avions donné précédemment que les éléments trouvés chez des animaux choqués sous curare ou penthotal (donc sans manifestations convulsivantes), et ces altérations biologiques interfèrent avec les premières réactions décrites; le travail musculaire cons-

(*) Professeur DELMAS-MARSALET : Origine du syndrome humoral de l'électro-choc. *Presse Médicale*, 1944, n° 23, pp. 334-335.

titue, en outre, un « stress » très important, souligné par H. Selye, et est susceptible, par lui-même, de déclencher une décharge d'A.C.T.H. différente de celle déclenchée par le passage du courant et qui lui est légèrement postérieure.

Peut-être serait-il possible d'expliquer ainsi la supériorité thérapeutique de l'électro-choc avec convulsions sur l'électro-absence.

Il faut remarquer aussi que la sollicitation de la glande surrénale n'est pas exclusive et que les autres glandes endocrines sont instamment sollicitées. En clinique, on note parfois chez des malades traités, des troubles endocriniens (hypothyroïdie, aménorrhée), et l'expérimentation animale a confirmé, par l'étude des troubles du cycle sexuel, qu'il existe une stimulation des stimulines hypophysaires dans leur ensemble. Enfin, chez des animaux surrénalectomisés, puis électro-choqués, on note encore une hyperglycémie moins importante que chez l'animal normal, mais qui se montre insulino-résistante.

Chez l'homme, Hemphill et Reiss ont étudié les modifications de l'équilibre endocrinien après l'injection d'A.C.T.H. ou électro-choc chez des malades mentaux, ce dernier étant considéré comme provoquant une décharge de 120 mg. Ils ont étudié surtout les modifications de la fonction thyroïdienne à l'aide de l'iode radio-actif, et aboutissent aux conclusions suivantes :

1° Il n'y a pas identité de résultats : l'A.C.T.H. endogène étant différent probablement de l'A.C.T.H. exogène : il existerait peut-être plusieurs sortes d'A.C.T.H. (*).

2° Il est impossible de se baser sur les tests surrénaux

(*) Une différence d'action entre les A. C. T. H. endogène et exogène est certainement possible, car les préparations d'A. C. T. H. thérapeutiques sont très variables et ne donnent pas de produits purs et identiques; l'existence d'impuretés, dans les premiers essais, a joué peut-être un rôle dans la genèse de certains accidents : troubles mentaux, hypertension (extrait de lobe postérieur). L'unicité de l'A. C. T. H. est maintenant de plus en plus discutée; la pluralité d'hormones corticotropes permettrait d'expliquer l'action de l'A. C. T. H. sur chacune des fonctions de la glande surrénale, mais il ne s'agit encore que d'une hypothèse.

pour faire un pronostic « en électro-convulsivo-thérapie ».

3° L'effet de l'électro-choc-thérapie dépend, non seulement de la façon dont la pituitaire antérieure mobilise ses stimulines en réponse au traitement, mais encore de *l'état initial de l'équilibre endocrinien*. L'effet bienfaisant de l'électro-choc peut être attribué à la production d'A.C.T.H., dans son rôle antagoniste de la fonction thyroïdienne.

On peut alors penser à bon droit qu'il existe d'autres voies que la voie surrénale, qui permettraient les modifications psychologiques et biologiques que détermine l'électro-choc; le passage du courant électrique perturbe un instant tout l'encéphale, excite surtout le diencéphale, qui dirige les métabolismes, et sollicite en particulier le centre sécréteur d'A.C.T.H. des noyaux para-ventriculaires de Hume avec retentissement secondaire sur l'hypophyse et les circuits endocriniens, d'une part, sur le cortex cérébral, et notamment les lobes frontaux, d'autre part (Delay).

Enfin, si l'équation électro-choc = A.C.T.H. est juste, on devrait alors trouver les mêmes résultats thérapeutiques; nous allons voir maintenant qu'il n'en est rien, et que l'électro-choc conserve encore une place de choix en thérapeutique psychiatrique contemporaine.

III. — LA CORTISONE ET L'A.C.T.H. EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Nous avons déjà dit les réserves que doit susciter l'emploi de la thérapeutique par l'A.C.T.H. (ou la cortisone) chez les malades mentaux; il faut tenir compte aussi de la rareté, jusqu'à présent tout au moins, des produits utilisés, limitant leur extension, si bien que les publications françaises sont peu nombreuses, et il nous faut encore puiser aux sources américaines, où l'emploi de la cortisone en thérapeutique psychiatrique remonte à quatre ans déjà. Il faut reconnaître que, malgré leur

enthousiasme habituel, les auteurs publient des résultats assez peu encourageants.

Dans les états dépressifs, du type de ceux où l'électro-choc se montre efficace, dans les asthénies, dans l' « asthénie chronique » de Selye, l'A.C.T.H. donne de bons résultats, moins cependant qu'avec l'électro-choc.

Dans le *delirium tremens,* d'après Smith *(Quart. Journ. Stud. Alcohol U.S.A.,* 1950, t. 11, n° 2, pp. 190-198), on note de bons résultats. Cette thérapeutique qui, en France, fait en ce moment l'objet de recherches par Coste, Bertagna et Michaux, semble assez difficile à comprendre si, comme nous le pensons, la cortisone provoque de l'œdème cérébral. Or, dans le *delirium tremens,* les lésions du fond d'œil, l'anatomie pathologique et surtout l'efficacité de la thérapeutique par le sulfate de magnésie intraveineux, bien mise en évidence par le Professeur Delmas-Marsalet, montrent qu'il existe aussi un œdème cérébral... Nous manquons maintenant de documents pour expliquer cette contradiction qui n'est peut-être qu'apparente. On peut cependant expliquer l'action spectaculaire de l'A.C.T.H. dans le traitement du *delirium tremens* par son action préventive sur les perturbations vasculaires si, comme le pensent certains auteurs, le *delirium tremens* est un phénomène allergique. Il faut noter aussi que les sujets atteints de *delirium tremens* présentent d'importants troubles métaboliques, notamment par altération du cortex surrénal; l'A.C.T.H. aiderait alors à surmonter cette déficience surrénale. Enfin, on obtient des résultats rapides avec des doses thérapeutiques qui ne sont pas comparables à celles utilisées dans les affections où se rencontrent les troubles mentaux.

Sivadon et Follin ont publié *(Ann. Méd. Psych.,* 108e année, tome II, n° 2) l'observation d'un malade présentant un état confuso-stuporeux périodique survenant à peu près toutes les trois semaines et guérissant temporairement par les thérapeutiques les plus diverses (électro-

choc, encéphalographie gazeuse, choc insulinique, injections massives d'acide ascorbique). Les auteurs obtiennent avec l'A.C.T.H. une efficacité comparable aux autres thérapeutiques, mais cette méthode nouvelle n'a pu éviter la rechute habituelle au bout de trois semaines, malgré un traitement préventif par l'A.C.T.H. Doit-on attribuer cet échec à une dose insuffisante, à l'activité moins importante de la nouvelle A.C.T.H. employée, ou à un épuisement surrénalien ? Guéri une seconde fois par l'A.C.T.H., le malade a pu reprendre son travail.

En dehors de ces observations, succès ou demi-succès, qui témoignent d'une activité certaine de l'A.C.T.H., et qui justifient la continuation des recherches sur sa valeur thérapeutique, les autres publications n'apportent pas de bons résultats, ainsi qu'en témoignent les observations qui suivent et qui concernent des affections mentales comme les psychoses maniaco-dépressives ou la schizophrénie... Hench *(Médecine et Hygiène,* 1er décembre 1950) déclare que « les résultats ont été nuls dans le traitement des réactions schizophréniques et des psychoses dépressives ».

Rome et Braceland *(Proceedings of the staff Meetings of the Mayo Clinic,* 16 août 1950) ont essayé l'A.C.T.H. et la cortisone chez trois malades atteints de mélancolie à la période d'involution. « S'il y a eu quelques modifications dans le comportement des malades, aucun de ceux-ci n'a pu cependant tirer bénéfice de cette thérapeutique. »

Glaser a essayé l'A.C.T.H. à la dose de 100 à 200 mg. par jour, chez six schizophrènes (trois hommes et trois femmes); il constate que la création d'un état d'hyperadrénalinisme n'apporte aucun changement heureux dans la symptomatologie. Au contraire, dans un cas, ils ont noté l'apparition d'angoisse à propos des modifications somatiques (poids, acné...) ; dans un autre cas, après l'arrêt de l'A.C.T.H., une exagération des tendances psychotiques.

Pour Altschule, chez plusieurs malades en phase dépressive, l'hormone hypophysaire eut au début un heu-

reux effet, mais en général, cet effet fut dépassé, et la survenue d'agitation, d'hallucinations, d'irritabilité, obligea parfois à recourir aux électro-chocs. Nous avons déjà signalé que certains auteurs avaient constaté que la cortisone sensibilisait le cerveau à l'action de l'électro-choc. ALTSCHULE remarque que, inversement, des malades améliorés par les thérapeutiques de choc, deviennent moins sensibles à l'A.C.T.H.; il existe une diminution nette des effets de l'hormone sur le taux des éosinophiles, l'excrétion de l'acide urique et la courbe d'hyperglycémie provoquée.

P. BENDA, dans sa revue critique sur le syndrome général d'adaptation et ses applications cliniques et thérapeutiques en neuro-psychiatrie, expose les résulats de la thérapeutique par l'A.C.T.H. en psychiatrie, et il conclut : « Les tentatives en ce sens dans diverses conditions mentales se sont révélées, dans l'ensemble, décevantes ». Voici les exemples qu'il apporte à l'appui de ses conclusions.

Dans les psychoses maniaco-dépressives : CLEGHORN note une amélioration passagère et discrète de l'état dépressif, avec une dose de 100 mg. d'A.C.T.H. par jour, qui contraste avec l'effet thérapeutique net de la série d'électro-chocs ultérieure; et, pourtant, le degré d'activation du cortex surrénal par l'A.C.T.H. se compare à celui produit par le choc, mais la stimulation par l'A.C.T.H. est continue, alors que l'action du choc est infiniment plus brusque. LEHMANN traite par la cortisone un cas de manie qui est amélioré, mais rechute une semaine après l'arrêt du traitement.

Dans les mélancolies involutionnelles, avec une excrétion basse des dix-sept C.S., on note, d'après HEMPHILL, une amélioration clinique et biologique dans un cas sur les trois traités.

ALTSCHULE observe un échec, malgré le déclenchement d'un syndrome humoral net; sa malade réagit au contraire à l'électro-choc.

Spies rapporte un cas favorable.

— Dans les schizophrénies, Spies note l'amélioration spectaculaire d'une psychose paranoïde délirante. Hemphill observe des alternatives de rémission et de rechutes, tant cliniques que biologiques, chez trois schizophrénies « aiguës ».

Telle est, à l'heure actuelle, l'application des découvertes de Hench et Kendall en psychiatrie. Si, comme ces auteurs l'affirment, la cortisone est encore au stade de l' « expérimentation » en médecine générale, à plus forte raison, elle est au banc d'essai dans ses tentatives d'utilisation chez les malades mentaux. Si, dans les autres branches médicales, elle a vu ses indications se préciser, il est à peu près certain qu'en psychiatrie elle s'adressera à une catégorie de malades bien définie; les rapprochements que nous avons tentés entre son action et celle de l'électro-choc, l'intérêt du test de Thorn dans l'analyse de la glande surrénale, doivent permettre de reconnaître les malades qui peuvent bénéficier de cette thérapeutique. Même si la note pessimiste qui se dégage des travaux actuels devait se confirmer, son étude dans les affections mentales ne saurait rester vaine, car elle aura eu l'avantage de mettre l'accent sur les désordres endocriniens, pressentis mais rarement affirmés, qui jouent cependant un rôle de plus en plus reconnu dans les troubles psychiques, car « la pensée libre, pour se manifester, exige la réunion harmonique dans le cerveau de conditions organiques, physiques et chimiques ». (Cl. Bernard).

CONCLUSIONS

Complications connues des traitements par la cortisone et l'A.C.T.H., les troubles mentaux présentent un polymorphisme d'expression et d'évolution tel, qu'il est difficile de les faire entrer dans le même groupe nosographique. Nous pensons l'avoir montré d'après les nombreuses observations de ce travail.

Nous avons distingué essentiellement les troubles survenant en cours de traitement qui, par leur gravité, peuvent avoir des répercussions sur la conduite thérapeutique; retenant surtout la constance des troubles de la sphère thymique, l'importance de l'élément confusionnel, facteur certain de gravité, et les différences qui séparent les affections psychiatriques spontanées de celle que nous étudions, il nous paraît normal de les ranger dans le cadre des états confusionnels d'origine toxique, tels que les a décrits Régis.

En effet, d'après les données expérimentales et cliniques, et tenant compte du rôle important joué par le terrain et la maladie, objet du traitement, nous pensons que l'A.C.T.H. ou la cortisone déterminent une encéphalotoxicose avec altérations hypophysaires, électro-encéphalographiques et vasculaires pouvant aboutir à la production d'un œdème cérébral, cause explicative de l'état confusionnel. Une telle hypothèse permet l'application d'une thérapeutique spécifique efficace, qui a déjà trouvé des applications pratiques et qui doit permettre la poursuite du traitement, malgré l'apparition de troubles mentaux, chaque fois que la maladie traitée est capable

de tirer le meilleur profit de la thérapeutique cortisonique, compte tenu des autres possibilités. Mais, mis à part ce côté négatif de la corticothérapie, l'action de la cortisone sur le psychisme a permis d'entrevoir des possibilités intéressantes dans le traitement des affections mentales. S'il est encore trop tôt pour tirer des conclusions définitives, il importe de connaître les voies dans lesquelles s'engagent les recherches; si les théories de H. Selye cherchent à expliquer la genèse des maladies mentales, en les faisant entrer dans le cadre des maladies d'adaptation, il ne faut pas oublier ce que l'expérimentation nous apporte : ni l'étude du test de Thorn, ni la comparaison de la réaction d'alarme et des méthodes de choc, ni enfin la thérapeutique cortisonique en clinique psychiatrique ne nous permettent d'adopter une telle explication.

L'avantage de cette hypothèse tient surtout dans la mise en valeur des hormones surrénales dans la régulation du psychisme et à souligner l'importance de la composante endocrinienne dans les affections mentales, mais aucun fait ne permet de donner à la glande surrénale une importance supérieure à celle des autres glandes endocrines. Si elle existe, elle reste à démontrer.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 3 Décembre 1952.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET. — Action thérapeutique de l'A. C. T. H. et de la cortisone dans quelques affections endocriniennes. *Sem. des Hôp. de Paris,* 27e année, n° 79, pp. 3114-3119.

ALMAN. — Action de l'A. C. T. H. sur le courant sanguin et la consommation d'oxygène. *Arch. of Neurol. and Psych.,* juin 1951, t. 65, n° 6, pp. 680-682.

ALTSCHULE, PROMISEL & PARKHURST. — Effects of A. C. T. H. in patients with mental diseases. *Arch. of Neurol. and Psych.,* 1950, t. 64, pp. 641-649.

BACQUÉ. — A. C. T. H. et cortisone. Revue générale. *Maroc Médical,* juin 1951.

BARUK & coll. — Catatonie expérimentale et œdème cérébral par A. C. T. H. chez le singe. *Presse Méd.,* 1952, t. 60, n° 42.

BERGOUIGNAN (M.). — Physiologie du cortex surrénal. *Journ. de Méd. de Bordeaux,* 1951, n° 1, p. 205.

BERGOUIGNAN & GUÉRIN. — Les troubles mentaux dans le syndrome de Cushing. *Comptes rendus du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes* (13-18 septembre 1948), XLVIe session, pp. 182-188.

BENDA (Ph.). — Le syndrome général d'adaptation. *Encéphale,* 1951, n° 3, pp. 228-284. *(Importante bibliographie.)*

BOUDIN. — Considérations sur une encéphalopathie addisonnienne. *Soc. méd. des Hôp. de Paris,* décembre 1950, nos 8 et 15.

BRODY. — Psychiatric observations in patients treated with cortisone and A. C. T. H. *Psychosom. Med.,* mars-avr. 1952.

BENVENISTE. — Etude des inconvénients et accidents au cours du traitement par l'A. C. T. H. Thèse, Paris, 1952, n° 312.

BOITELLE. — Syndrome de Cushing avec confuso-démence symptomatique d'un cranio-pharyngiome. *Ann. Médico-Psych.,* 1952, t. I, n° 2, p. 179.

Borman & Milwaukee. — Suicide après cortisone. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 26 mai 1951, vol. 146, n° 4.

Cathala. — Un cas de confusion mentale primitive chez un rhumatisant traité par l'A. C. T. H. *Arch. franç. de Pédiatrie*, 1952, t. IX, n° 7, p. 720.

Cathala, Freidmann & Laplane. — Sur le diagnostic du rhumatisme cérébral. *Presse Méd.*, 9 janvier 1935, p. 41.

Clark, Bauer & Cobb. — Observations préliminaires de troubles mentaux apparaissant chez des malades traités par la cortisone et l'A. C. T. H. *New-England Journ. of Med.*, 6 février 1952, vol. 146, n° 6.

Cloche (M^lle), Azerad & Stuhl. — Modification des tracés E. E. G. altérés chez les addisonniens. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 68^e année, n° 14-15.

Coste. — Problème posé par l'emploi thérapeutique de l'A. C. T. H. et de la cortisone. *Presse Méd.*, 1950, n° 76, p. 1337.

Coste, Bertagna & Flavigny. — Ligue Rhumatologie, séance du 13 décembre 1950, Paris.

Debré & Mozziconacci. — Modification de l'E. E. G. au cours des traitements par l'A. C. T. H. et la cortisone. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 68^e année, n° 11-12-13.

Decourt. — Psychisme et glandes endocrines. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1949, n° 80, pp. 3337-3343.

Delay (J.) & Pichot. — Etude expérimentale des modifications psychologiques produites par les traitements à l'A. C. T. H. et la cortisone. *Encéphale*, 1952, n° 5, p. 393.

Delay (J.). — Choc et réaction d'alarme. *Ann. Méd. Psych.*, juin 1952.

Delmas-Marsalet. — Electro-choc et thérapeutiques nouvelles en neuro-psychiatrie. Baillière édit., Paris, 1946.

Dorfmann (A.) & Nathaniel. — Convulsions épileptiques au cours d'un traitement A. C. T. H.-cortisone. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 5 mai 1951, vol. 146, n° 1.

Ebaugh (F. G.). — L'état actuel de la thérapeutique par A. C. T. H. et cortisone du point de vue de la psychiatrie. *The Amer. Journ. of the Medical Sciences Philadelphie*, janvier 1951, 221-1, pp. 108-112.

Friedlander & Perrault. — A study of adreno-cortical res-

ponse to physiologic stress in schizophrenia. *Psycho-somat. Med.*, mars-avril 1950, t. 12, pp. 86-88.

GAUCHER. — Incidents et accidents de la cortisone et A.C.T.H. *Concours Médical*, septembre 1951, pp. 3125-3127.

GENNES (L. DE). — Comparaison entre les tests d'A. C. T. H. et ceux de l'adrénaline dans l'exploration de la fonction surrénale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 mai 1950, n°s 17-18, pp. 887-892.

GILBERT-DREYFUS. — Les problèmes de la maladie de Cushing. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1949, t. 25, pp. 1647-1652.

GLASER. — Observations on effect on A. C. T. H. in schizophrenia. *Arch. of Neurol. and Psych.*, 6 décembre 1951, t. 66, pp. 697-699.

GLASER & MERRIT. — Effets de la cortisone et de l'A. C. T. H. dans les maladies du système nerveux. *J. A. M. A.*, 1948, n° 11, p. 898.

GOSSET. — L'encéphalopathie addisonnienne. Thèse, Bordeaux, 1941.

GUILLEMIN & MICHARD. — Les acquisitions récentes sur les stimulines hypophysaires. *Ann. d'Endocrinologie*, 1952, t. 13, n° 2, p. 233.

HEMPHILL & REISS. — Comparaison entre l'action de l'électrochocthérapie et de l'A. C. T. H. sur l'équilibre endocrinien. *Ann. d'Endocrinologie*, Paris, 12 mai 1951, pp. 729-732.

HENCH. — Médecine et Hygiène, 1er décembre 1950.

HOAGLAND & Collaborateurs. — Adrenal cortical responsivity of psychotic patients in relation to electroschok treatments. *Psych. Med.*, 3 avril 1950, vol. 12, pp. 73-77.

HOEFFER & GLASER. — Action thérapeutique de l'A. C. T. H. Modifications électro-encéphalographiques et neuro-psychiatriques chez quinze malades. *J. A. M. A.*, 17 juin 1950, t. 143, n° 7, pp. 620-624.

HOWARD, ROME & BRACELAND (Francis). — Psychological response to corticotrophin (A. C. T. H.) cortisone and related steroid substances. *J. A. M. A.*, 5 janvier 1952.

JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ & SIROKAV. — Insuffisance surrénale aiguë à forme comateuse; manie aiguë au troisième jour d'un traitement par la cortisone. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. de Paris*, 1951, t. 67, pp. 578-583.

LAURAS. — Contribution à l'étude des accidents psychiatriques graves de la corticothérapie surrénale (A. C. T. H. - cortisone). Thèse, Paris, juillet 1952, dact., 211 p., n° 797 *(importante bibliographie)*.

LICHTWITZ & Collaborateurs. — Le compartiment intracellulaire dans l'insuffisance surrénale. *Sem. des Hôp. de Paris*, 27e année, n° 74, p. 2911.

LOUYOT & Collaborateurs. — Un an de traitement par la cortisone et l'A. C. T. H. *Revue du Rhumatisme*, mars 1952, 19e année, n° 3.

MACH. — Indications et danger de la cortisone. *Médecine et Hygiène*, Genève, 25 novembre 1950, t. 8, n° 182 bis, p. 416.

MACH (R. S.). — Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'A. C. T. H. et à la cortisone. *Schweizer Medizin Wochensch.*, 1951, t. 81, pp. 155-162.

MACH (R. S.). — Cortisone, A. C. T. H., infection. *Instantanés Médicaux*, 16 décembre 1950.

MACH, MASSO & BARTH. — Insuffisance surrénalienne après traitement à l'A. C. T. H. *Ann. d'Endocrinologie*, 12 mai 1951, pp. 881-887.

MACH. — Les effets biologiques de la cortisone et de l'A. C. T. H., et leurs conséquences cliniques. *Bruxelles Médical*, 20 avril 1952, n° 16, 32e année, pp. 805-817.

MAHONDEAU, DAUM & GOT. — Etat de mal mortel après A. C. T. H. et cortisone. Considérations anatomo-pathologiques et thérapeutiques. Société Méd. des Hôp. de Paris, séance du 26 juin 1952.

PASTEUR VALÉRY-RADOT & MILLIEZ. — Accident cérébral et pulmonaire au cours du traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'A. C. T. H. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1951, t. 67, pp. 446-448.

PERRAULT & Collaborateurs. — L'exploration de la réactivité hypophyso-surrénale par le test de THORN. *Sem. des Hôp. de Paris*, 28 février 1950, n° 16, pp. 705-709.

PERRAULT & Collaborateurs. — 1° Simplification de l'épreuve de THORN par la substitution de l'adénochrome à l'adrénaline. 2° Intérêt clinique général de l'épreuve de THORN. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 mars 1950, n°s 9-10, pp. 405-408.

PINCUS, HOAGLAND & FREEMAN. — Etude de l'A. C. T. H. chez le sujet normal et chez les sujets atteints d'affections psycho-somatiques. *Psycho-Somat. Méd.*, novembre 1949, pp. 74-101.

POROT. — Psychose addisonnienne traitée par rechloruration. Soc. Médico-Psychol., 1937.

RABA. — Accidents des traitements par l'A. C. T. H. et la cortisone. Thèse, Bordeaux, 1951.

RIGAL. — Intérêt du test de THORN en psychiatrie. *Journ. Méd. Bordeaux*, novembre 1951, t. 128, n° 11, pp. 978-982.

RIMBAUD. — Syndrome de CUSHING et diencéphale. *Presse Médicale*, 1946, n° 47.

RIMBAUD & SERRE. — Troubles mentaux dans le syndrome de CUSHING. *Montpellier Médical*, septembre-octobre 1946.

ROME & BRACELAND. — L'emploi de la cortisone dans certaines affections psychiatriques. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo-Clinic, Rochester*, 16 août 1950, t. 25, n° 17, pp. 495-497.

SARRADON. — Incidents et accidents avec des implants de D. O. C. A. dans la maladie d'ADDISON. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1947, t. 23, pp. 1849-1853.

SELYE. — Le syndrome d'adaptation. *Ann. d'Endocrinol.*, 1946, t. 7, n°s 5-6, p. 281.

SÈZE (DE) & Collaborateurs. — Notre expérience de la cortisone. *Sem. des Hôp.*, 26 septembre 1952, n° 76, 28e année.

SÈZE (DE), ROBIN & Collaborateurs. — Indications, résultats, accidents de la cortisone en rhumatologie. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1951, 27e année, n°s 55-56, pp. 2351-2354.

SPILLMANE. — Les troubles mentaux dans le syndrome de CUSHING. *Brain*, 1951, n° 1, pp. 72-94.

SPRAGUE, POWER & MASON. — Observations on the physiologic effects of cortisone and A. C. T. H. *Arch. Inter. Méd.*, 5 février 1950, pp. 199-258.

TARGOWLA. — Les psycho-encéphalites rhumatismales. *Presse Médicale*, 1929, p. 572.

THIÉBAUT & TAPTAS. — Encéphalopathies réactionnelles. *Presse Médicale*, 1949, t. 57, pp. 805-806.

TUCHMANN & DUPLESSIS. — Modifications antéhypophysaires

en rapport avec la sécrétion corticotrope. *Ann. d'Endocrinologie,* 1951, t. 12, p. 742.

Van Bogaert & Mage. — L'aspect neuro-végétatif du rhumatisme articulaire aigu. *Ann. de Méd.,* janvier 1930, t. 27, n° 1.

Warembourg & Laine. — Les troubles neuro-végétatifs du rhumatisme articulaire aigu. *Gazette des Hôp.,* 26 mai 1937, t. 110, n° 42, p. 684.

Nous avons délibérément limité notre bibliographie aux travaux les plus importants et les plus récents. Ce n'est pas méconnaissance des autres, mais impossibilité de tout citer.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

CHAPITRE PREMIER. — LES FAITS 11
I. — Les observations françaises 11
II. — Les observations étrangères 47

CHAPITRE II. — LES TROUBLES MENTAUX AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LA CORTISONE 70
I. — Les troubles mentaux au début du traitement 70
II. — Les troubles mentaux en cours du traitement ... 72
III. — Les troubles mentaux après la thérapeutique : le sevrage hormonal 87

CHAPITRE III. — DONNÉES PATHOGÉNIQUES 91
I. — La constitution psychopathique du sujet 91
II. — La maladie 94
III. — Rôle de la cortisone 97

CHAPITRE IV. — A. C. T. H. ET CORTISONE EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE 115
I. — Le test de THORN en psychiatrie 116
II. — Les méthodes de choc et la sécrétion d'A. C. T. H. 123
III. — La cortisone et l'A. C. T. H. en thérapeutique psychiatrique 127

CONCLUSIONS 133

BIBLIOGRAPHIE 137

Bordeaux. — Impr. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.